



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Recommandations pour la pratique clinique

Mort fœtale : consensus formalisé d'experts du Collège national des gynécologues-obstétriciens français

Fetal death: Expert consensus from the College of French Gynecologists and Obstetricians

Charles Garabedian^{a,*}, Jeanne Sibiude^b, Olivia Anselem^c, Tania Attie-Bittach^d,
Charline Bertholdt^e, Julie Blanc^f, Matthieu Dap^e, Isabelle de Mézerac^g, Catherine Fischer^h,
Aude Girault^c, Paul Guerbyⁱ, Agnès Le Gouez^j, Hugo Madar^k, Thibaud Quibel^l,
Véronique Tardy^{m,n}, Julien Stirnemann^o, François Vialard^p, Alexandre Vivanti^q,
Nicolas Sananès^r, Eric Verspyck^s

^a Clinique d'obstétrique, CHU de Lille, 59000 Lille, France

^b Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Trousseau, AP-HP, Paris, France

^c Maternité Port-Royal, groupe hospitalier Paris Centre, AP-HP, 75014 Paris, France

^d Service de génétique, hôpital Necker, AP-HP, Paris, France

^e Pôle de gynécologie-obstétrique, pôle laboratoires, CHRU de Nancy, université de Lorraine, 54000 Nancy, France

^f Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Nord, hôpitaux universitaires de Marseille, AP-HM, Marseille, France

^g Association SPAMA, 3, rue du Plat, 59000 Lille, France

^h Service d'anesthésie, maternité Port-Royal, groupe hospitalier Paris Centre, AP-HP, Paris, France

ⁱ Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^j Service d'anesthésie, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, université Paris Saclay, Clamart, France

^k Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^l Service de gynécologie-obstétrique, CHI de Poissy Saint-Germain-en-Laye, Poissy, France

^m Direction des plateaux médicotéchniques, hospices civils de Lyon, Lyon, France

ⁿ Département de biochimie biologie moléculaire, université Claude-Bernard Lyon, Lyon, France

^o Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Necker, AP-HP, Paris, France

^p Département de génétique, CHI de Poissy Saint-Germain-en-Laye, Poissy, France

^q Service de gynécologie-obstétrique, DMU santé des femmes et des nouveau-nés, hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, université Paris Saclay, Clamart, France

^r Service de gynécologie-obstétrique, hôpital américain, Neuilly-sur-Seine, France

^s Service de gynécologie-obstétrique, CHU Charles-Nicolle, Rouen, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
Mort fœtale
Déclenchement
Génétique
Prévention
Facteur de risque
Recommandations

RÉSUMÉ

La mort fœtale est définie par l'arrêt spontané de l'activité cardiaque à partir de quatorze semaines d'aménorrhée. La prévalence en France de la mort fœtale après 22 SA est comprise entre 3,2 et 4,4/1000 naissances. Concernant la prévention de la mort fœtale en population générale, il est recommandé de ne pas préconiser le repos et de ne pas prescrire une supplémentation en vitamine A, ni en vitamine D, ni en micronutriments dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale (Recommandations faibles ; Qualité de la preuve basse). Il est recommandé de ne pas prescrire de l'aspirine (Recommandation faible ; Qualité de la preuve très basse). Il est recommandé de vacciner contre la grippe en période épidémique et contre le SARS-CoV-2 (Recommandations fortes ; Qualité de la preuve basse). Il est recommandé de ne pas réaliser de recherche systématique d'un circulaire du cordon au cours des échographies de dépistage (Recommandation forte ; Qualité de la preuve basse) et de ne pas réaliser de surveillance antepartum systématique par cardiotocographie (Recommandation faible ; Qualité de la preuve très basse). Il est recommandé de ne pas encourager les femmes à réaliser un compte des mouvements actifs fœtaux pour réduire le risque de mort fœtale (Recommandation forte, qualité de la preuve élevée). Concernant le bilan en cas de mort fœtale, Il est proposé qu'un examen externe fœtal soit systématiquement proposé (Avis

* Auteur correspondant. Cliniques d'obstétrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHU de Lille, avenue Eugène-Avinée, 59000 Lille, France.
Adresse e-mail : Charles.garabedian@chu-lille.fr (C. Garabedian).

d'experts). Il est recommandé de réaliser un examen foetopathologique et anatomopathologique placentaire afin d'en déterminer la cause (Recommandation Forte. Qualité de la preuve modérée). Il est recommandé de réaliser une analyse chromosomique par puce à ADN plutôt qu'un caryotype conventionnel afin d'identifier plus fréquemment une anomalie potentiellement causale (Recommandation forte, qualité de la preuve modérée) ; pour cela, il est proposé de privilégier un prélèvement postnatal à visée génétique sur la face fœtale placentaire (Avis d'experts). Il est proposé de rechercher des anticorps antiphospholipides et de réaliser systématiquement un test de Kleihauer et la recherche d'agglutinines irrégulières (Avis d'experts). Il est proposé de réaliser une consultation de synthèse ayant pour objectifs d'évaluer l'état physique et psychologique des parents, de restituer les résultats, de discuter la cause et d'informer sur la surveillance pour une future grossesse (Avis d'experts). Concernant l'annonce et l'accompagnement, il est proposé d'annoncer la mort fœtale sans ambiguïté, en utilisant des mots simples, en s'adaptant à chaque situation, puis d'accompagner les couples avec empathie dans les différentes étapes de leur prise en charge (Avis d'experts). Concernant la prise en charge, il est proposé, en l'absence de situation à risque de coagulation intravasculaire disséminée ou à risque vital maternel, de prendre en compte le souhait de la patiente pour déterminer le délai entre le diagnostic de la mort fœtale et l'induction de la naissance. Un retour à domicile est possible si souhaité par la patiente (Avis d'experts). La voie d'accouchement à privilégier dans toutes les situations excluant l'urgence vitale maternelle, est la voie basse, que l'utérus soit cicatriciel ou non (Avis d'experts). En cas de mort fœtale, il est recommandé de prescrire un traitement par mifépristone 200 mg au moins 24 heures avant de débiter le déclenchement pour réduire le délai déclenchement–accouchement (Recommandation faible. Qualité de la preuve basse). Les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation concernant la voie d'administration (vaginale ou orale) du misoprostol, ou le type de prostaglandine pour réduire la durée déclenchement–accouchement ou la morbidité maternelle. Il est proposé de mettre en place une analgésie périmédullaire dès le début du déclenchement si la patiente le souhaite, quel que soit l'âge gestationnel. Il est proposé de prescrire de la cabergoline en post-partum immédiat afin d'éviter une montée laiteuse quel que soit l'âge gestationnel, après avoir discuté des effets secondaires du traitement avec la patiente (Avis d'experts). Le risque de récurrence de mort fœtale après une mort fœtale inexpliquée ne semble pas augmenté lors de la grossesse suivante et les données de la littérature sont insuffisantes pour émettre une recommandation quant à la prescription d'aspirine. En cas d'antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire, il est recommandé de prescrire de l'aspirine à faible dose afin de diminuer la morbidité périnatale, et de ne pas l'associer à une héparinothérapie (Recommandation faible, Qualité de la preuve très basse). Il est proposé de ne pas préconiser un délai optimal avant d'initier une nouvelle grossesse du seul fait de l'antécédent de mort fœtale. Il est proposé d'informer la femme et le co-parent de la possibilité d'un soutien psychologique. La surveillance par enregistrement du rythme cardiaque fœtal n'est pas indiquée du seul fait de l'antécédent de mort fœtale. Il est proposé de ne pas déclencher systématiquement l'accouchement. Cependant, un déclenchement est possible en fonction du contexte et de la demande parentale. L'âge gestationnel sera discuté en tenant compte des bénéfices et des risques, notamment avant 39 SA. En cas de cause de mort fœtale identifiée, la prise en charge sera adaptée au cas par cas (avis d'experts). En cas de mort fœtale dans le cadre d'une grossesse gémellaire, il est proposé qu'une évaluation du jumeau survivant soit réalisée dès que le diagnostic est posé. Il est proposé que le suivi échographique soit mensuel dans les suites d'une mort fœtale en cas de grossesse bichoriale. Il est proposé de ne pas induire de prématurité à la suite de la mort fœtale d'un jumeau. En cas de diagnostic de mort fœtale dans le cadre d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique, il est proposé d'informer le centre de compétence, de rechercher en urgence des signes d'anémie fœtale aiguë à l'échographie chez le jumeau survivant et de réaliser une surveillance échographique hebdomadaire le premier mois. Il est proposé de ne pas induire la naissance immédiatement.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier B.V. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A B S T R A C T

Fetal death is defined as the spontaneous cessation of cardiac activity after fourteen weeks of amenorrhea. In France, the prevalence of fetal death after 22 weeks is between 3.2 and 4.4/1000 births. Regarding the prevention of fetal death in the general population, it is not recommended to counsel for rest and not to prescribe vitamin A, vitamin D nor micronutrient supplementation for the sole purpose of reducing the risk of fetal death (Weak recommendations; Low quality of evidence). It is not recommended to prescribe aspirin (Weak recommendation; Very low quality of evidence). It is recommended to offer vaccination against influenza in epidemic periods and against SARS-CoV-2 (Strong recommendations; Low quality of evidence). It is not recommended to systematically look for nuchal cord encirclements during prenatal screening ultrasounds (Strong Recommendation; Low Quality of Evidence) and not to perform systematic antepartum monitoring by cardiotocography (Weak Recommendation; Very Low Quality of Evidence). It is not recommended to ask women to perform an active fetal movement count to reduce the risk of fetal death (Strong Recommendation; High Quality of Evidence). Regarding evaluation in the event of fetal death, it is suggested that an external fetal examination be systematically offered (Expert opinion). It is recommended that a fetopathological and anatomopathological examination of the placenta be carried out to participate in cause identification (Strong Recommendation. Moderate quality of evidence). It is recommended that chromosomal analysis by microarray testing be performed rather than conventional karyotype, in order to be able to identify a potentially causal anomaly more frequently (Strong Recommendation, moderate quality of evidence); to this end, it is suggested that postnatal sampling of the placental fetal surface for genetic purposes be preferred (Expert Opinion). It is suggested to test for antiphospholipid antibodies and systematically

Keywords:
Fetal death
Induction
Genetics
Prevention
Risk factor
Guideline

perform a Kleihauer test and a test for irregular agglutinins (Expert opinion). It is suggested to offer a summary consultation, with the aim of assessing the physical and psychological status of the parents, reporting the results, discussing the cause and providing information on monitoring for a subsequent pregnancy (Expert opinion). Regarding announcement and support, it is suggested to announce fetal death without ambiguity, using simple words and adapting to each situation, and then to support couples with empathy in the various stages of their care (Expert opinion). Regarding management, it is suggested that, in the absence of a situation at risk of disseminated intravascular coagulation or maternal vitality, the patient's wishes should be taken into account when determining the time between the diagnosis of fetal death and induction of birth. Returning home is possible if it's the patient wish (Expert opinion). In all situations excluding maternal life-threatening emergencies, the preferred mode of delivery is vaginal delivery, regardless the history of cesarean section(s) history (Expert opinion). In the event of fetal death, it is recommended that mifepristone 200 mg be prescribed at least 24 hours before induction, to reduce the delay between induction and delivery (Low recommendation. Low quality of evidence). There are insufficient data in the literature to make a recommendation regarding the route of administration (vaginal or oral) of misoprostol, neither the type of prostaglandin to reduce induction-delivery time or maternal morbidity. It is suggested that perimedullary analgesia be introduced at the start of induction if the patient asks, regardless of gestational age. It is suggested to prescribe cabergoline immediately in the postpartum period in order to avoid lactation, whatever the gestational age, after discussing the side effects of the treatment with the patient (Expert opinion). The risk of recurrence of fetal death after unexplained fetal death does not appear to be increased in subsequent pregnancies, and data from the literature are insufficient to make a recommendation on the prescription of aspirin. In the event of a history of fetal death due to vascular issues, low-dose aspirin is recommended to reduce perinatal morbidity, and should not be combined with heparin therapy (Low recommendation, very low quality of evidence). It is suggested not to recommend an optimal delay before initiating another pregnancy just because of the history of fetal death. It is suggested that the woman and co-parent be informed of the possibility of psychological support. Fetal heart rate monitoring is not indicated solely because of a history of fetal death. It is suggested that delivery not be systematically induced. However, induction can be considered depending on the context and parental request. The gestational age will be discussed, taking into account the benefits and risks, especially before 39 weeks. If a cause of fetal death is identified, management will be adapted on a case-by-case basis (expert opinion). In the event of fetal death occurring in a twin pregnancy, it is suggested that the surviving twin be evaluated as soon as the diagnosis of fetal death is made. In the case of dichorionic pregnancy, it is suggested to offer ultrasound monitoring on a monthly basis. It is suggested not to deliver prematurely following fetal death of a twin. If fetal death occurs in a monochorionic twin pregnancy, it is suggested to contact the referral competence center, in order to urgently look for signs of acute fetal anemia on ultrasound in the surviving twin, and to carry out weekly ultrasound monitoring for the first month. It is suggested not to induce birth immediately.

© 2024 The Authors This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

La mort fœtale est définie par l'arrêt spontané de l'activité cardiaque à partir de quatorze semaines d'aménorrhée selon les recommandations « pertes de grossesse » du CNGOF de 2014 [1]. Elle exclut de principe les morts fœtales induites par les interruptions médicales de grossesse et elle correspond dans la majorité des cas à une mort antepartum survenue avant la mise en travail spontanée de la femme [2].

La plupart des enquêtes épidémiologiques étudient la mort fœtale à partir du seuil de viabilité de 22 SA en se basant sur la définition de l'OMS [3]. En retenant ce critère, la dernière enquête périnatale française de 2021 a estimé à 4,4 pour 1000 naissances (43/12617) IC95 % [0,3-0,6] le taux de mort fœtale en France [4].

Les champs et les objectifs de la recommandation du CNGOF « pertes de grossesse » de 2014 étaient particulièrement larges en souhaitant élaborer des bonnes pratiques pour la prise en charge des fausses couches précoces, des fausses couches tardives et de la mort fœtale. Dans cette recommandation, le chapitre « morts fœtales in utero » avait recommandé la réalisation d'un bilan étiologique quasi exhaustif et des prélèvements fœtaux multiples

pour des analyses cytogénétiques [5]. La prise en charge de l'accouchement et de la grossesse ultérieures n'ont pas été traitées dans ce chapitre [5]. La méthodologie de cette recommandation adoptait les critères de la Haute Autorité de santé (HAS) qui ne correspondent plus aux standards de qualité internationaux qui prônent l'utilisation des critères du consortium AGREE II [6]. Plusieurs sociétés savantes ont élaboré des recommandations spécifiquement dédiées à la mort fœtale en utilisant les critères AGREE [7,8]. Il a été mis en avant dans ces deux recommandations, la notion de bilan ciblé ou plus restrictif en hiérarchisant les examens les plus utiles pour le diagnostic de mort fœtale [7,8]. La HAS a également élaboré un protocole d'examen type de l'autopsie fœtale et néonatale afin de standardiser et d'améliorer la pratique de cette procédure (HAS) [9]. Enfin, le bilan génétique s'est considérablement enrichi ces dernières années en proposant de nouvelles techniques plus performantes que le caryotype fœtal et qui peuvent correspondre à une analyse chromosomique par puces à ADN (ACPA), une analyse de l'exome, voire au séquençage complet du génome [10].

Cette nouvelle recommandation du CNGOF a pour objectifs de traiter l'ensemble des champs associés à la mort fœtale en appliquant la méthode du consensus formalisé d'experts.

2. Méthodologie

2.1. Objectif

Le but de ce consensus formalisé d'experts (CFE) a été d'établir la définition, la prévalence et les facteurs de risque de mort fœtale, de déterminer les stratégies de prévention, le bilan à réaliser et la prise en charge lors de la survenue de celle-ci, de détailler l'annonce et la prise en charge psychologique, d'évaluer les conseils pour la grossesse suivante, ainsi que les particularités des grossesses gémellaires.

2.2. Professionnels concernés

Ce CFE vise à aider dans leur pratique clinique quotidienne les professionnels de santé amenés à prendre en charge les patientes ayant eu ou ayant une mort fœtale. Il concerne les gynécologues-obstétriciens, les sage-femmes, les médecins généralistes, les anesthésistes, les généticiens et les anatomopathologistes.

2.3. Choix de la thématique

La thématique de ce CFE a été proposée par le conseil scientifique (CS) du CNGOF au bureau et conseil d'administration (CA) du CNGOF, qui l'a validée. Le choix du CS du CNGOF pour cette thématique a été motivé par la gravité de la situation et l'absence de recommandations nationales sur ce sujet. Le CA du CNGOF sur proposition du CS a désigné un président pour le groupe de travail.

2.4. Choix des experts et des sociétés participantes

Les experts du CNGOF ont été désignés par le président et les trois coordonnateurs.

D'autres sociétés savantes ont été sollicitées et ont désigné un ou des experts :

- la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR) ;
- l'Association des cytogénéticiens de langue française (ACLF) ;
- l'Association nationale des praticiens de génétique moléculaire (ANPGM) ;
- et la Société française de fœtopathologie (SOFFOET).

2.5. Consensus formalisé d'experts ou recommandation pour la pratique clinique ?

La littérature scientifique sur le sujet de la mort fœtale est pauvre à la fois en quantité et en qualité, il n'était donc pas possible d'appliquer la méthode GRADE pour répondre à toutes les questions *Patients, Intervention, Comparaison, Outcome* (PICO) et d'émettre des recommandations pour la pratique clinique (RPC). Nous avons ainsi décidé d'appliquer la méthode du Consensus Formalisé d'Experts (CFE), afin d'aboutir à la définition des meilleures pratiques à proposer aux patientes ainsi que décrit précédemment par le CNGOF [6,11].

Toutefois, sur un certain nombre de questions, la littérature permettait d'appliquer la méthode GRADE pour répondre selon le format PICO.

Ainsi certaines réponses aux questions sont sous la forme de propositions et d'autres sous la forme de recommandations.

2.6. Choix des questions et méthodologie

Dans un premier temps, le Président et les coordonnateurs du groupe de travail ont défini les champs d'application du CFE, puis au sein de chaque champ, les questions à traiter, et ont désigné les membres du groupe de travail chargé de la rédaction de chacune d'elles.

Les questions ont été formulées soit selon le format d'un CFE (question ouverte), soit selon le format PICO de recommandation (*Patients, Intervention, Comparaison, Outcome*).

Format CFE. Pour les questions ouvertes de type CFE, après rédaction d'une proposition initiale, les modifications étaient réalisées au cours des réunions du groupe de travail multidisciplinaire jusqu'à l'obtention d'un consensus.

Format PICO. Dans une population donnée (P), le résultat d'un traitement (I) est évalué par rapport à un traitement de référence (C), voire l'absence de traitement, sur des critères de jugement définis a priori (O) tels qu'un résultat clinique ou paraclinique. La formulation d'une question au format PICO implique une classification de l'importance des critères de jugement : crucial, important, peu important.

La méthode de travail utilisée pour l'élaboration de ces recommandations est la méthode GRADE. Cette méthode permet, après une analyse de la littérature, de déterminer la qualité des preuves, et ainsi de proposer une estimation de la confiance que l'on peut avoir dans l'effet observé pour une intervention donnée et finalement dans la force de la recommandation. La qualité des preuves est répartie en quatre catégories :

- élevée : les recherches futures ne changeront très probablement pas la confiance dans l'estimation de l'effet ;
- modérée : les recherches futures changeront probablement la confiance dans l'estimation de l'effet et pourraient modifier l'estimation de l'effet lui-même ;
- basse : les recherches futures auront très probablement un impact sur la confiance dans l'estimation de l'effet et modifieront probablement l'estimation de l'effet lui-même ;
- très basse : l'estimation de l'effet est très incertaine.

L'analyse de la qualité des preuves est réalisée pour chaque critère de jugement puis une qualité globale de la preuve est définie à partir de la qualité des preuves des critères prédéfinis, en privilégiant ceux de l'importance la plus élevée.

La formulation finale des recommandations est toujours binaire : soit positive, soit négative et soit forte, soit faible.

La force de la recommandation est déterminée en fonction de cinq facteurs clés et validée par les experts après un vote, en utilisant la méthode GRADE :

- estimation de l'effet ;
- la qualité globale de la preuve : plus elle est élevée, plus la recommandation sera forte. Il peut arriver que la force de la recommandation soit dissociée de la qualité de la preuve. Dans ces cas particuliers, une justification est apportée par le groupe de travail ;
- la balance entre effets désirables et indésirables : plus celle-ci est favorable, plus la recommandation sera forte ;
- les valeurs et les préférences : plus elles seront l'objet d'incertitude ou de grande variabilité, plus la recommandation sera faible. Ces valeurs et préférences doivent être recueillies au mieux auprès des personnes concernées (patient, médecin, décisionnaire) ;
- coûts : plus les coûts ou l'utilisation des ressources sont élevés, plus la recommandation sera faible.

2.7. Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique extensive a été réalisée à partir des bases de données Medline, Cochrane et Google Scholar. Pour être retenues dans l'analyse, les publications devaient être jugées importantes par le groupe d'experts et en langue anglaise ou française.

2.8. Champs des recommandations

Nous avons choisi d'aborder huit champs :

- champ 1 : définition, diagnostic et épidémiologie ;
- champ 2 : prévention de la mort fœtale en population générale ;
- champ 3 : mouvements actifs fœtaux et risque de mort fœtale ;
- champ 4 : bilan en cas de mort fœtale ;
- champ 5 : déclenchement, accouchement et post-partum ;
- champ 6 : annonce et accompagnement ;
- champ 7 : prise en charge de la grossesse ultérieure ;
- champ 8 : particularités des grossesses gémellaires.

2.9. Méthode Delphi

Les propositions et les recommandations formulées par le groupe de travail accompagnées de leur argumentaire et des tableaux ont été envoyées à 82 relecteurs extérieurs (gynécologues-obstétriciens, sage-femmes, anesthésistes, généticiens, anatomopathologistes, psychologues), qui ont noté chaque recommandation sur une échelle de 1 (Pas du tout d'accord) à 9 (Tout à fait d'accord).

Une proposition/recommandation était jugée validée lorsque cette recommandation avait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. Les propositions/recommandations qui n'ont pas obtenu d'accord entre les relecteurs lors de la première évaluation ainsi que la raison de l'absence d'accord ont été analysées par le groupe de travail, puis modifiées ou non ; et renvoyées vers le même groupe de relecteurs extérieurs, accompagnées d'un argumentaire spécifique expliquant la modification ou non de la recommandation concernée. Lors de cette seconde évaluation, pour valider une proposition/recommandation, il était nécessaire que cette proposition/recommandation ait au moins 75 % des réponses dans la même section avec une médiane supérieure ou égale à 7. Dans le cas contraire, aucune proposition/recommandation n'était formulée considérant que la proposition était rejetée.

Deux tours de Delphi ont été organisés (Suppl. Fig. S1). Seuls les experts ayant répondu à plus d'une question au 1^{er} tour ont été sollicités pour le second tour. Parmi les experts sollicités, 79 (96 %, 79/82) ont répondu au 1^{er} tour, et 76 (96 %, 76/79) ont répondu au 2nd tour. Au 1^{er} tour toutes les propositions ont été validées. Un second tour a toutefois été organisé suite au rajout de deux questions et à la modification de cinq questions suite aux commentaires des relecteurs.

Enfin, une synthèse de ces recommandations a été réalisée à la fin de ce travail (Annexe – Tableau 1).

2.10. Présentation et publication

Ce CFE a été présenté publiquement lors du congrès annuel du CNGOF, Pari(s) Santé Femmes, le 13 juin 2024 à Paris. Il fait l'objet d'une publication dans le présent journal ainsi que dans une revue de langue anglaise. Il fera de plus l'objet de sessions Développement Professionnel Continu ainsi que de présentations régionales au sein des réseaux périnataux.

3. Champ 1 – Définition, diagnostic et épidémiologie

3.1. Définition

3.1.1. Proposition 1.1.1 – Le groupe d'experts a proposé comme dénomination « mort fœtale » plutôt que « mort in utero » ou « mort fœtale in utero »

Le fœtus fait référence à un état de développement de l'être humain qui n'existe qu'in utero, le groupe d'experts a souhaité

alléger cette dénomination en supprimant une redondance dans « mort fœtale in utero ».

Par ailleurs, la mort in utero n'a pas été non plus retenue, car elle est liée à un arrêt spontané de l'activité cardiaque, que ce soit à un stade embryonnaire ou fœtal, ce qui laisse une ambiguïté quant à la population étudiée dans ces recommandations.

Ces recommandations excluent les interruptions médicales de grossesse et les grossesses arrêtées du 1^{er} trimestre (stade embryonnaire).

3.1.2. Proposition 1.1.2 – La mort fœtale est définie par l'arrêt spontané de l'activité cardiaque du fœtus à partir de 14 SA + 0 j

Les données épidémiologiques les plus consistantes sont liées au terme anglo-saxon « stillbirth » qui correspond au « mort-né ». Ce terme de « stillbirth » est issu de la classification internationale des maladies (CIM-10) et fait référence à « tout décès avant l'expulsion ou l'extraction d'un produit de conception, quelle que soit la durée de la grossesse » [3]. Selon cette classification, cette notion de décès in utero est confirmée à la naissance « par l'absence de mouvement respiratoire du fœtus ou de battement cardiaque, ou de perception de battement du cordon, ou de contraction volontaire des muscles, sans prérequis d'un âge gestationnel » [3].

Selon cette classification CIM-10, on distingue :

- mort fœtale tardive (*late fetal death*) à partir 28 SA + 0 j ou accouchement d'un mort-né de plus de 1000 g ou mesurant plus de 35 cm ;
- mort fœtale précoce (*early fetal death*) à partir de 22 SA + 0 j ou accouchement d'un mort-né de plus de 500 g ou mesurant plus de 25 cm ;
- fausse couche (*miscarriage*) avant 22 SA, sans distinction des morts fœtales ou d'une fausse couche tardive (définie par l'accouchement spontané avant viabilité avec une activité cardiaque fœtale au moment de la mise en travail).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) reprend la définition de la classification internationale, et définit la mort fœtale comme l'expulsion d'un mort-né à un terme de plus de 28 SA ou pesant au moins 1000 g [3]. Ces critères sont surtout utiles pour permettre à l'OMS de fournir des données épidémiologiques permettant de décrire des taux de mort fœtale à travers les pays du monde entier et de les comparer.

Cependant, de nombreux pays à hauts revenus utilisent un âge gestationnel plus précoce pour définir la mort fœtale. Ainsi, le Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG-Royaume-Uni) définit la mort fœtale à partir de 24 SA + 0 j, alors que pour l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG – États-Unis) la mort fœtale se définit à partir de 20 SA + 0 j ou lorsque le fœtus pèse plus de 350 grammes (soit le 50^e percentile pour un âge gestationnel de 20 SA) [8]. Pour ces deux pays, les pertes de grossesse qui ont lieu dans le deuxième trimestre avant leur seuil respectif de mort fœtale, sont définies par un terme de « *Late miscarriage* ».

En France, les recommandations pour la pratique clinique de 2016 sur les « Pertes de grossesse » avaient proposé comme définition pour la mort fœtale l'arrêt spontané de l'activité cardiaque du fœtus à partir de 14 SA + 0 j [12].

L'arrêt de l'activité cardiaque fœtale peut être antepartum (avant le début du travail) mais aussi intrapartum (en cours de travail). Cependant, les morts fœtales intrapartum constituent une faible proportion des morts fœtales au sein des pays à hauts revenus (environ 10 % des morts fœtales), si bien que les données épidémiologiques dans ces pays sont focalisées sur les morts fœtales antepartum [2]. De la même manière, les facteurs de risque de mort fœtale décrits dans les pays à hauts revenus sont en lien avec les morts fœtales antepartum. Ces études proviennent

essentiellement de pays anglo-saxons, pour lesquels l'âge gestationnel d'inclusion pour analyser la prévalence et les facteurs de risque des morts fœtales est dans une grande majorité supérieure à 20 SA. Ainsi, l'épidémiologie des morts fœtales survenues entre 14 SA et 20 SA (prévalence et facteurs de risque) reste très peu documentée, posant une réelle difficulté à établir des recommandations à partir d'études n'incluant pas ces patientes.

Au total, après discussion au sein du groupe d'experts, il a été proposé de conserver cette définition afin :

- de permettre une continuité temporelle avec les pertes de grossesses liées à une grossesse arrêtée précoce (disparition d'une activité cardiaque < 14 SA) et une fausse couche précoce (l'expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine < 14 SA) telles qu'elles sont définies dans les recommandations du CNGOF de 2016 [12] ;
- d'inciter les professionnels de santé à distinguer dès 14 SA les pertes de grossesse qui relèvent d'une fausse couche tardive (activité cardiaque fœtale présente au moment de la mise en travail spontané entre 14–24 SA) d'une mort fœtale (arrêt spontané de l'activité cardiaque avant une mise en travail spontanée). Ces deux entités relèvent de bilans et de mesures de prévention secondaire différents ;
- de formuler des propositions de prise en charge s'appliquant dès 14 SA pour les morts fœtales. Ces prises en charge pour les morts fœtales entre 14–20 SA dériveront de ce qui est recommandé pour les prises en charge pour les morts fœtales survenant à partir de 20 SA.

Ce consensus d'experts concerne les morts fœtales survenant en antepartum au-delà de 14 SA, la surveillance fœtale intrapartum faisant l'objet d'autres recommandations.

3.2. Méthodes diagnostiques

3.2.1. Proposition 1.2 – Il est proposé de réaliser une échographie obstétricale pour affirmer une mort fœtale

L'auscultation et le monitoring cardiaque peuvent faire suspecter une mort fœtale mais ne doivent pas être utilisés pour confirmer le diagnostic.

L'échographie fœtale permet de visualiser une activité cardiaque en temps réel. En cas de difficultés techniques (obésité, cicatrices de paroi, oligoamnios), la recherche de l'activité cardiaque (ou son absence) peut être facilitée par l'utilisation du Doppler couleur ou pulsé.

3.3. Prévalence globale et en fonction de l'âge gestationnel

3.3.1. Prévalence globale

Le taux de mort fœtale est calculé à partir du nombre total de naissances. Ainsi, le taux de mort fœtale est défini par le nombre de mort fœtales sur le nombre de naissances vivantes auquel on additionne le nombre de mort fœtales. Ce taux est le plus communément utilisé et il est défini pour 1000 naissances. En prenant les morts fœtales à partir de 28 SA, le taux de mort fœtale à travers le monde est estimé autour de 18,4 pour 1000 naissances IC95 % : 16,6–21,0 [2]. Il existe une forte variabilité du taux de mort fœtale en fonction des différentes régions du monde. Au sein des pays à hauts revenus, le taux des morts fœtales est estimé autour de 3,4 pour 1000 naissances IC95 % : 3,4–3,5 avec 10 % des morts fœtales qui sont liées à des morts intrapartum [2].

En France, il n'est pas possible actuellement de fournir des taux de mort fœtale dès 14 SA. La dernière enquête nationale périnatale française (ENP) 2021 estime un taux de mort fœtale de 4,4 pour 1000 naissances (43/12 617) IC95 % : 0,3–0,6 (dans l'ENP la mort fœtale était définie par un arrêt de grossesse survenant après

22 SA). Ces données sont cohérentes avec celles enregistrées dans le PMSI pour l'année civile 2021 (5 pour 1000 naissances, soit 3460/704 362). L'évolution des morts fœtales reste stable depuis 20 ans en France, puisqu'en 2000 et 2010 il était rapporté un taux de mort-nés de 5,0 pour 1000 naissances [4–6] et de 4,5 pour 1000 naissances [4,0–5,0] respectivement.

Cependant, en se basant sur des données provenant de la base de données EUROPERISTAT, il était retrouvé en France en 2015 un taux de mort fœtale de 3,2 pour 1000 naissances (2416/759 099) pour un terme \geq 22 SA ou d'un poids \geq 500 g, et un taux de 2,1 pour 1000 naissances (1616/759 099) pour un terme \geq 28 SA et/ou \geq 1000 g. En combinant les morts fœtales (mort fœtale ante et intrapartum) et les interruptions médicales de grossesse, la prévalence des mort-nés selon EUROPERISTAT est de 8,7 pour 1000 naissances [13].

Au total, la prévalence en France de la mort fœtale après 22 SA est comprise entre 3,2 et 4,4/1000 naissances. Il n'y a pas de données françaises entre 14 et 22 SA.

3.3.2. Prévalence en fonction de l'âge gestationnel

Une autre manière d'appréhender le taux de mort fœtale est de prendre comme dénominateur le nombre de grossesses en cours (« non délivrées », « ongoing pregnancies ») à un âge gestationnel précis. Cette approche prospective du risque de mort fœtale permet de mettre en avant le risque de mort fœtale lié à l'âge gestationnel et de discuter des stratégies d'expectative en confrontant le risque de mort fœtale si une expectative était envisagée au risque de mort néonatale si une naissance électorale était réalisée. Les méthodologies peuvent différer d'une étude à une autre, mais les résultats des différentes études (la plupart nord-américaines) restent similaires entre eux.

En calculant le taux de mort fœtale de chaque semaine d'aménorrhée à terme pour 10 000 grossesses en cours (ongoing pregnancies), Page et Rosenstein ont retrouvé au sein de deux populations américaines différentes, des résultats similaires avec une augmentation du taux de mort fœtale parmi les grossesses en cours lorsqu'elles se poursuivaient au-delà de 37 SA [14,15]. Pour Page et al., le risque de mort fœtale était calculé de la manière suivante : en numérateur, le nombre de morts fœtales survenues au cours d'une semaine d'aménorrhée, et en dénominateur, le nombre de grossesses en cours lors de cette semaine auquel on soustrait la moitié du nombre d'accouchements survenant au cours de cette semaine. En faisant ainsi, pour 10 000 grossesses en cours, il était retrouvé pour des femmes âgées de moins de 35 ans un risque de mort fœtale à 37 SA de 2,2 pour 10 000 [1,6–2,8], à 38 SA un risque de 3,0 [2,6–3,5], à 39 SA un risque de 3,9 [3,5–4,3], à 40 SA un risque de 6,8 [6,2–7,4], à 41 SA un risque de 8,5 [7,3–9,8]. Cette évolution était similaire mais plus prononcée pour les patientes âgées de plus de 35 ans [14].

Pour Rosenstein et al., le risque de mort fœtale était calculé de la manière suivante : le nombre de morts fœtales survenues lors d'une semaine d'aménorrhée divisé par le nombre de grossesses en cours lors de cette semaine. Ainsi, pour 10 000 grossesses en cours, le risque de mort fœtale à 37 SA, 38 SA, 39 SA, 40 SA et 41 SA était respectivement de 2,2 pour 1000 [2,1–2,4], 2,9 [2,7–3,1], 3,6 [3,4–3,9], 4,4 [4,1–4,7], 6,4 [5,8–7,0].

La méta-analyse de Muglu et al. a permis de recueillir 13 études et 15 124 027 grossesses en cours à 37 SA + 0 j. Les auteurs retrouvaient une augmentation du risque de mort fœtale dès 37 SA, passant d'un risque de mort fœtale de 1,1 pour 10 000 grossesses en cours à 37 SA [0,7–1,5] à 3,18 [1,84–4,35] à 42 SA. Ils procédaient secondairement à de nombreuses études de sensibilité (grossesses à bas risques, grossesses après exclusion de malformations congénitales, études publiées après 1990) et les résultats restaient concordants. Enfin une analyse en sous-groupe a permis d'étudier l'effet de l'ethnicité, et les auteurs retrouvaient des

risques qui étaient doublés pour chaque semaine d'aménorrhée à terme au sein d'une population noire [16].

Au total, le risque de mort fœtale augmente pour chaque semaine d'aménorrhée lorsque les grossesses se poursuivent au-delà de 37 SA, passant de 1,1 pour 10 000 grossesses en cours à 37 SA [0,7–1,5] à 3,18 [1,84–4,35] à 42 SA.

3.4. Facteurs de risque

Les facteurs de risque décrits en lien avec une mort fœtale sont souvent décrits dans des méta-analyses du fait de l'évènement rare de la mort fœtale. Ces méta-analyses sont limitées par une forte hétérogénéité (I^2 souvent $\geq 80\%$), un ajustement sur les facteurs de confusion souvent trop réduit à quelques caractéristiques maternelles et obstétricales, et des études sélectionnées qui ne proviennent pas toutes de pays à hauts revenus. À ce jour, une seule méta-analyse a permis d'analyser ces différents facteurs

maternels sociodémographiques et obstétricaux au sein de pays à hauts revenus [17]. Enfin, ces facteurs de risque sont analysés à partir de registres de naissance, sans pouvoir les étudier dans des sous-groupes particuliers, notamment de mort fœtale inexpliquée.

Le choix des facteurs de risque décrits reste subjectif, et varie d'une société savante à une autre. Ces facteurs de risque font référence à des caractéristiques maternelles sociodémographiques, médicales, obstétricales et à des consommations de toxiques. Elles sont résumées dans le **Tableau 2**, avec le détail des études présentées en tableaux supplémentaires (**Tableaux S1**).

3.5. Risque de récurrence lors de la grossesse suivante

L'antécédent de mort fœtale semble être associé à une augmentation modérée du risque de récurrence. Dans une méta-analyse reprenant 13 études de cohorte et trois cas-témoins provenant de pays à hauts revenus (3 412 079 patientes dont les

Tableau 2

Synthèse des facteurs de risque de mort fœtale.

Facteurs étudiés	Odds ratios (OR) et odds ratio (ORa) et risque relatif (RR), hazard ratio (HR)
Facteurs maternels	
Âge maternel	
≥ 35 ans [18]	ORa 1,32 [1,28–1,36] ≥ 35 ans ORa 2,12 [1,86–2,42] ≥ 40 ans ORa 2,91 [2,47–3,44] ≥ 45 ans
< 20 ans [19]	ORa 1,57 [1,49–1,66] < 15 ans ORa 1,05 [1,13–1,31] pour les 15 à 19 ans
IMC (kg/m ²) maternel préconceptionnel et prise/perte de poids entre 2 grossesses	Référence IMC : 18–25 kg/m ²
Surpoids et obésité [17,20]	[ORa 1,20 [1,14–1,26], IMC ≥ 25 kg/m ² ORa 1,46 [1,37–1,55], IMC ≥ 30 kg/m ² ORa 1,78 [1,67–1,91], IMC ≥ 35 kg/m ² ORa 2,19 [2,03–2,36], IMC ≥ 40 kg/m ²
Prise de ≥ 2 UI entre deux grossesses [21]	ORa 1,2 [1,09–1,38], IMC : 25–30 ORa 1,6 [1,35–1,95], IMC ≥ 30 ORa 2,08 [1,58–2,73], IMC ≥ 40
Perte de ≥ 2 UI entre deux grossesses [21]	ORa 1,30 [1,18–1,43] entre +2 et +4 kg/m ² ORa 1,50 [1,37–1,65], si gain ≥ 4 kg/m ² ORa 1,17 [1,05–1,31], si perte ≥ 2 kg/m ²
Niveau socioéconomique [22,23]	Référence : population la plus aisée ORa 1,07 [0,77–1,51] pour la population la plus précaire OR 1,40 [1,23–1,50], faible/intermédiaire vs élevé SSE OR 1,61 [1,31–1,88], faible vs élevé SSE OR 1,15 [1,06–1,26], intermédiaire vs élevé SSE
Ethnicité [24]	Population de référence : femmes caucasiennes ORa 2,16 [1,46–3,19] pour les femmes noires ORa 1,02 [0,56–1,87] pour les femmes asiatiques ORa 1,42 [0,78–2,60] pour les femmes hispaniques
Antécédents de mort fœtale [17,25,26]	Antécédent de mort fœtale OR 4,83 [3,77–6,18] OR 4,77 [3,70–6,15] lors d'une grossesse suivant une mort fœtale Antécédent de mort fœtale inexpliquée RR 0,60, [0,08–4,25] ORa 1,95 [0,79–4,86]
Antécédents de césarienne [27,28]	ORa 1,27 [1,15–1,40] HRa 1,40 [1,10–1,77]
Conditions obstétricales	
Nulliparité [17]	ORa 1,42 [1,33–1,5]
Grossesse par FIV/ICSI [29]	ORa 1,82 [1,37–2,42]
Désordres hypertensifs [30,31]	ORa 2,48 [1,36–4,51] pour tous types de désordres hypertensifs ORa 2,04 [1,47–2,81] pour HTA chronique ORa 4,30 [0,31–59,05] pour HTA gravidique ORa 2,32 [1,52–3,5] pour la pré-éclampsie ORa 2,38 [1,51–3,75] pour tout type de désordre hypertensif
Diabète gestationnel et préexistant [17,32,33]	ORa 0,78 [0,68–0,88] pour un diabète gestationnel OR 1,22 [0,52–2,86] pour un diabète gestationnel sous régime OR 1,18 [0,58–2,42] pour un diabète gestationnel sous insuline Pour un diabète préexistant ORa 2,90 [2,05–4,09]
Cholestase gravidique [34]	ORa 1,46 [0,73–2,89] HR 2,35 [0,52–10,50] si acides biliaires entre 40–99 UI HR 30,50 [8,83–105,30] si acides biliaires ≥ 100 UI

Tableau 2 (Suite)

Facteurs étudiés	Odds ratios (OR) et odds ratio (ORa) et risque relatif (RR), hazard ratio (HR)
Pathologies maternelles préexistantes	
Endométriose [35]	ORa = 1,29 [1,10–1,52] ORa = 1,28 [1,08–1,45]
Lupus érythémateux disséminé [36]	Risque relatif : 3,0 ($p=0,03$)
SAPL [37,38]	Présence d'IgG Ac anticardiolipine ORa 5,30 [2,39–11,76] Présence d'IgG Ac anti-B2GP1 ORa 3,00 [1,01–8,90] Prévalence de morts fœtales en fonction de l'anticorps du SAPL (parmi les grossesses traitées par anticoagulation préventive) Ac anti-B2GP1 29,7 % vs Ac anticardiolipine 21,2 % vs Ac anticoagulant circulant lupique 7,4 % ; $p < 0,01$ Présence de 2 Ac positifs contre SAPL ORa 2,67 [1,22–2,99]
Consommation de toxiques	
Tabagisme [39,40]	Tabagisme actif RR global : 1,46 [1,38–1,54] Effet dose 1–10 cigarettes/j : 1,10 [0,98–1,24] 11–20 cigarettes/j : 1,30 [1,22–1,38] > 20 cigarettes/j : 1,24 [1,03–1,50] Tabagisme passif RR : 1,40 [1,06–1,85] Anciennes fumeuses 1,02 [0,91–1,37]
Consommation d'alcool [41,42]	Population de référence < 12 g/j 12–24 g/j 1,3 [0,8–2,0] 25–48 g/j 1,3 [0,6–2,5]
1 demi de bière contient 8 g d'alcool 1 verre de vin contient environ 12 g d'alcool 1 mesure d'alcool fort contient 8 g d'alcool	Nombre d'épisodes d'alcoolisation aiguë 1 : 0,82 [0,62–1,09] 2 : 1,06 [0,70–1,59] 3 : 1,56 [1,01–2,40]
Consommation de caféine [43]	
1 mug de 260 mL contient environ 100 g de caféine	ORa 1,19 [1,05–1,35] pour ≥ 100 mg/j

grossesses ≥ 20 SA ou 400 g, dont 24 541 (0,7 %) avaient été compliquées d'une mort fœtale, le risque de mort fœtale parmi les patientes qui avaient présenté une mort fœtale antérieure était estimé 4,83 [3,77–6,18] (soit 606/24 541 (2,5 %) dans le groupe antécédent de mort fœtale versus 13 677/3 387 538 (0,4 %) parmi les patientes sans antécédent de mort fœtale) [28].

Cependant, dans le sous-groupe des antécédents de mort fœtale inexplicée, les données de la littérature concernant le risque de récurrence sont rassurantes. Dans une récente large étude rétrospective canadienne sur registres, ayant inclus 744 897 naissances chez 308 478 femmes, 3698 femmes ont présenté au moins une mort fœtale (définie par une mort fœtale après 20 semaines d'aménorrhée ou d'un fœtus de poids > 500 g), dont 2,3 % ont présenté au moins une récurrence de mort fœtale lors d'une grossesse ultérieure. En cas de cause inexplicée de mort fœtale au cours de la grossesse (pas de retard de croissance, pas de pathologie hypertensive de la grossesse, pas de diabète préexistant ni d'HTA chronique) le risque de récurrence ne semble pas augmenté lors de la grossesse suivante (RR : 0,60, IC95 % : 0,08–4,25), ou modérément augmenté lorsque toutes les grossesses suivantes sont prises en compte (RR : 2,46, IC95 % : 1,23–4,91) [29]. Dans une méta-analyse de données de registres de naissance, Flenady et al. ne retrouvaient pas d'association entre une mort fœtale inexplicée et un risque de récurrence de mort fœtale (aOR : 1,95, IC95 % : 0,79–4,86) [20].

4. Champ 2 – Prévention de la mort fœtale en population générale (Tableaux S1–S25)

4.1. Hygiène de vie

Q2.1.1 – Dans la population générale, la pratique d'une activité physique augmente-t-elle le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.1.1 – Dans la population générale, il est recommandé de pratiquer une activité physique, devant l'absence d'association démontrée avec le risque de mort fœtale et en raison de ses effets bénéfiques reconnus pendant la grossesse.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire :

La notion d'activité physique peut impliquer la pratique d'une activité physique ou sportive régulière, mais également les activités physiques non intentionnelles de la vie quotidienne comme la marche.

En ce qui concerne le risque de mort fœtale chez les femmes pratiquant une activité physique ou sportive en cours de grossesse, les données de la littérature sont rares. Une seule méta-analyse comprenant des essais contrôlés randomisés est disponible, incluant 13 essais et comparant des femmes enceintes pratiquant des exercices physiques (groupe intervention) et des femmes enceintes ayant une exposition nulle ou moindre en fréquence ou en intensité à des exercices physiques (groupe contrôle) [44]. Le risque de perte de grossesse avant 20 SA (incluant les pertes de grossesse avant 14 SA) était similaire dans le groupe intervention estimé à 1,9 % (22/1160) contre 2,8 % (30/1088) dans le groupe contrôle (OR : 0,69 ; IC95 % : 0,40–1,22 ; $I^2 = 0$ %). De façon similaire, le risque de mortalité périnatale (perte fœtale après 20 SA et mort néonatale) était similaire dans le groupe intervention estimé à 0,6 % (5/860) contre 0,8 % (6/791) dans le groupe contrôle (OR : 0,79 ; IC95 % : 0,26–2,38 ; $I^2 = 0$ %). La qualité méthodologique de cette méta-analyse a été revue à la baisse en raison de risques de biais et d'imprécision des essais inclus. En effet, la compliance aux exercices physiques était peu ou jamais rapportée, la mesure de

l'activité n'était pas standardisée et il existait une hétérogénéité des interventions dans les essais inclus.

En plus de ses effets sur la santé en général, la promotion d'une activité physique en cours de grossesse pourrait se justifier par ses effets positifs sur la réduction du risque de survenue d'un diabète gestationnel [45,46] ou de pré-éclampsie [47-49] chez des patientes à bas risque. Par ailleurs, la pratique d'une activité physique en cours de grossesse serait également susceptible de limiter le risque de dépression du post-partum [50]. Le maintien d'une activité physique préalable, ou une politique interventionnelle de pratique du sport en cours de grossesse, ne sont également pas associés à une augmentation du risque de prématurité [51,52].

Au total, il n'y a pas de surrisque démontré de mort fœtale en lien avec la pratique du sport en cours de grossesse. En revanche, le sport a des bénéfices reconnus en cours de grossesse.

Q2.1.2 – Dans la population générale, le repos, en l'absence de pathologie, permet-il de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.1.2 – Dans la population générale, il est recommandé de ne pas préconiser le repos pour réduire le risque de mort fœtale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire :

Le repos, voire le repos au lit strict, sont des attitudes qui ont été largement préconisées en prévention du risque de prématurité chez des patientes à haut risque, sans qu'un bénéfice n'ait été clairement établi [53,54]. Cette question s'est également posée pour réduire le risque de mort fœtale en population générale. Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés a évalué l'impact d'une politique de recommandation de repos au lit (se surajoutant à une prise en charge obstétricale conventionnelle) par rapport à une absence de recommandation de repos [55]. Cette méta-analyse, ayant inclus huit essais randomisés et 782 patientes, n'a pas montré de modification concernant le risque de mortalité périnatale (mortalité fœtale après 20 SA et mortalité néonatale dans les 28 jours après la naissance) chez les patientes ayant eu une recommandation complémentaire de repos au lit (14/364 ; 3,8 %) par rapport à une prise en charge ne comprenant pas de recommandation de repos au lit (8/418 ; 1,9 % ; OR : 1,73 ; IC95 % : 0,48-6,26 ; $I^2 = 37$ %). Il est à noter que les essais pris en compte dans cette méta-analyse comprenaient des effectifs très variables (de 21 à 282 patientes) et uniquement des patientes à haut risque dans des pays à ressources élevées (rupture prématurée des membranes avant terme, grossesse multiple, menace d'accouchement prématuré ou patientes ayant une hypertension artérielle gravidique).

Aucune étude ayant évalué l'impact du repos en cours de grossesse sur le risque de mort fœtale en population générale n'a été publiée à ce jour. En revanche, le repos au lit en cours de grossesse est associé à la survenue d'effets indésirables comme une diminution de la densité minérale osseuse [56], une majoration de symptômes anxiodépressifs [57] et une augmentation du risque thromboembolique [58].

Au total, il n'y a pas de données disponibles en population générale sur l'association entre le repos et la survenue d'une mort fœtale, et il n'y a pas de bénéfice démontré du repos en population à risque. En revanche, le repos au lit en cours de grossesse est associé à des effets indésirables.

Q2.1.3 – Dans la population générale, préconiser de s'endormir sur le côté permet-il de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.1.3 – Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation sur la position d'endormissement afin de réduire le risque de mort fœtale.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Argumentaire :

La position d'endormissement et son impact sur le risque de mort fœtale ont fait l'objet de plusieurs études rétrospectives. Le substrat physiopathologique est justifié par le risque de compression cave [59] et aortique [60] par l'utérus gravide, notamment au 3^e trimestre de la grossesse, majoré en décubitus dorsal. Cette compression serait à l'origine d'une redistribution collatérale mais qui ne permettrait qu'une correction partielle du débit sanguin [59,60]. En conséquence, cela aboutirait à une possible hypoperfusion utérine et à une diminution de la perfusion fœtale en oxygène, chez les patientes en décubitus dorsal strict [61,62].

La littérature scientifique ne comporte aucun essai contrôlé randomisé permettant de confronter le mode d'endormissement et le risque de mort fœtale. En revanche, il existe des études observationnelles cas-témoins ayant évalué cette association. Les plus récentes, et celles comportant les plus grands effectifs, sont les études STARS [63] et MiNESS [64].

L'étude STARS a évalué plusieurs paramètres possiblement associés à la survenue de mort fœtale dont la position d'endormissement. Les auteurs de cette étude cas-témoins ont inclus 153 cas de grossesses compliquées de mort fœtale comparés avec 480 grossesses évolutives. L'évaluation a été réalisée par une enquête menée en ligne dont la promotion a été faite via les réseaux sociaux. Ont été incluses les patientes avec grossesses monofœtales après 28 SA, sans anomalie morphologique connue. En comparaison aux femmes déclarant s'endormir sur le côté gauche, la proportion des femmes s'endormant sur le côté droit n'était pas différente dans le groupe des morts fœtales par rapport aux grossesses évolutives (respectivement 37/153 ; 24,2 % et 95/480 ; 19,8 % ; aOR : 1,14 ; IC95 % : 0,70-1,84), ou sur le dos (respectivement 1/153 ; 0,77 % et 8/480 ; 1,7 % ; aOR : 0,32 ; IC95 % : 0,04-2,62). Les facteurs de risques associés à la survenue d'une mort fœtale étaient une durée de sommeil de plus de 9 heures par nuit dans le mois qui précède la mort fœtale (aOR : 1,75 ; IC95 % : 1,10-2,79), le fait de se réveiller du côté droit (aOR : 2,27 ; IC95 % : 1,31-3,92), le sommeil décrit comme non-agité (aOR : 1,73 ; IC95 % : 1,03-2,99) et le fait de se réveiller moins d'une fois dans la nuit qui précède le dernier jour de la grossesse (aOR : 2,03 ; IC95 % : 1,24-3,34).

L'étude MiNESS a inclus le même profil de patientes au sein de 41 maternités britanniques. Les résultats sont discordants concernant l'endormissement sur le dos qui serait associé à un surrisque de mort fœtale par rapport à l'endormissement sur le côté gauche la veille de la mort fœtale : $n = 19/291$ (6,5 %) de mort fœtale contre $n = 24/733$ (3,3 %) de grossesse évolutive (aOR : 2,17 ; IC95 % : 1,15-4,08). Les autres facteurs de risque identifiés étaient une durée de sommeil inférieure à 5 heures 30 minutes la veille de la mort fœtale (aOR : 1,83 ; IC95 % : 1,24-2,68), le fait de se rendre aux toilettes une fois au moins par nuit (aOR : 2,81 ; IC95 % : 1,85-4,26) et le fait d'effectuer une sieste diurne quotidienne (aOR : 2,22 ; IC95 % : 1,26-3,94).

Ces deux études souffrent d'un biais de mémorisation important en lien avec leur méthodologie (questionnaire/auto-questionnaire). De plus, certaines associations significatives sont contradictoires comme l'association entre mort fœtale et durée de

sommeil. Enfin, 5 % des patientes du groupe mort fœtale ne se souvenaient pas de la position d'endormissement pour chacune de ces études.

Une méta-analyse, incluant les patientes avec une grossesse monofœtale, sans suspicion de malformation congénitale et après 28 SA, a colligé les résultats de ces études cas-témoins (ainsi que trois autres études similaires) sous forme de données individuelles [65]. Les patientes déclarant s'endormir sur le dos avaient une augmentation du risque de mort fœtale après 28 SA par rapport aux patientes déclarant s'endormir sur le côté gauche (respectivement 67/851 ; 7,9 % et 73/2257 ; 3,2 % ; aOR : 2,63 ; IC95 % : 1,72–4,04). Il faut noter que 246/3 108 (7,9 %) des patientes incluses dans cette méta-analyse ne se souvenaient pas de leur position d'endormissement les semaines précédant l'inclusion dans l'étude, et notamment près de 10 % des patientes confrontées à une mort fœtale. Les études incluses comportent toutes un risque de biais de mémorisation inhérent à leur méthodologie abaissant fortement le niveau de preuve et limitant les enseignements que l'on peut en tirer.

Par ailleurs, l'émission d'une recommandation sur le mode d'endormissement peut questionner sur son applicabilité en vie réelle, l'anxiété générée, et la potentielle culpabilité en cas de survenue d'une mort fœtale.

Au total, les résultats des études observationnelles cas-témoins retrouvent des résultats contradictoires sur le risque de mort fœtale selon les caractéristiques du sommeil (position d'endormissement, de réveil, qualité et durée du sommeil). Au-delà du fait que ces études sont critiquables du fait de leur design et d'un potentiel biais de mémorisation, aucune étude n'a évalué l'applicabilité ni l'intérêt de recommandations sur les positions de sommeil en vie réelle.

4.2. Médicamenteux

Q2.2.1 – En population générale, une supplémentation systématique par vitamine A permet-elle de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.2.1 – En population générale, Il est recommandé de ne pas prescrire une supplémentation en vitamine A dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire :

Une méta-analyse de 19 essais randomisés de la *Cochrane* publiée en 2015 s'est intéressée aux bénéfices d'une supplémentation en vitamine A pendant la grossesse sur un total de près de 310 000 femmes. Parmi ces essais, quatre ont évalué l'intérêt d'une supplémentation en vitamine A pour réduire le risque de mort fœtale avec une analyse en sous-groupe selon que la supplémentation en vitamine A était seule ou associée à d'autres micronutriments [66].

Deux essais randomisés ont évalué l'intérêt d'une supplémentation en vitamine A seule (que ce soit 25 000 UI de vitamine A par semaine, 7000 µg d'équivalents de rétinol sous forme de palmitate de rétinyle par semaine, ou 42 mg de tout-trans bêta carotène par semaine) *versus* placebo au sein de populations considérées en déficit en vitamine A, 78 835 femmes au Ghana et 60 294 femmes au Bangladesh [67,68]. Le risque de mort fœtale (définie comme mort *in utero* à partir 24 semaines d'aménorrhée) était similaire, estimé à 3,9 % (2680/68 859) dans le groupe intervention et 3,5 % (1878/53 991) dans le groupe placebo avec un risque relatif de 1,04 [IC95 % : 0,98–1,10] [66].

Deux autres essais randomisés ont évalué l'intérêt d'une supplémentation en vitamine A (que ce soit 10 000 UI de vitamine

A par jour ou 4800 d'équivalents de rétinol par semaine) associée à d'autres micronutriments *versus* autres micronutriments seuls, au sein de populations considérées en déficit en vitamine A, 623 femmes séropositives pour le VIH au Malawi et 294 femmes en Indonésie [69,70]. Le risque de mort fœtale (définition non précisée) était similaire, estimé à 2,6 % (11/428) dans le groupe intervention et 1,8 % (8/438) dans le groupe contrôle avec un risque relatif de 1,43 [IC95 % : 0,57–3,47] [66].

Les populations incluses dans les essais de cette méta-analyse étaient considérées comme en déficit en vitamine A et les taux de mort fœtale était bien supérieurs à ceux observés en France, probablement par inclusion des morts fœtales per-partum en l'absence de surveillance fœtale pendant le travail [66]. Par conséquent, la validité interne (de par le critère de jugement étudié incluant les morts per-partum) et la validité externe de ces études (uniquement au sein de populations carencées en vitamine A), sont très mauvaises et les résultats ne peuvent être extrapolés à la population française. Toujours est-il que même au sein de populations considérées en déficit, la supplémentation en vitamine A n'est pas associée à une diminution du risque de mort fœtale [66].

De plus, des données suggèrent que l'excès d'apport en vitamine A est tératogène, avec en cas de dosages supérieures à 10 000 UI/j un risque de malformation pour une naissance sur 57 [71]. Le Vidal[®], en France, émet d'ailleurs des précautions : « Les cas de carence en vitamine A sont rares en France. La prise de vitamine A à des doses supérieures à 5000 UI par jour ne se justifie que dans le cadre d'un traitement et doit faire l'objet d'un suivi médical rigoureux. Pendant la grossesse, un excès d'apport en vitamine A peut provoquer des malformations du fœtus. Pour cette raison, les femmes enceintes doivent éviter d'enrichir leur alimentation en vitamine A et en caroténoïdes ; elles doivent se contenter de ceux contenus dans les aliments. Cette précaution s'étend aux femmes qui allaitent » [72]. Pour ces raisons et en l'absence de bénéfices supposés ni démontrés, il est recommandé de ne pas prescrire une supplémentation en vitamine A afin de réduire le risque de mort fœtale.

Au total, il n'existe pas de données en population générale avec des pratiques obstétricales transposables aux pratiques françaises sur l'intérêt d'une supplémentation systématique par vitamine A pour réduire le risque de mort fœtale. Néanmoins, la supplémentation en vitamine A n'est pas associée à une diminution du risque de mort fœtale au sein de populations carencées. De plus, l'excès d'apport en vitamine A est tératogène.

Q2.2.2 – En population générale, une supplémentation par micronutriments (dont fer et acide folique) permet-elle de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.2.2 – En population générale, il est recommandé de ne pas prescrire de supplémentation en micronutriments dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire :

Trois méta-analyses récentes ont évalué l'intérêt d'une supplémentation en micronutriments (vitamines, oligo-éléments, avec ou sans fer...) sur les issues périnatales [73–75]. Parmi ces méta-analyses qui incluaient en majorité les mêmes essais randomisés [73–75], on retrouve :

- une synthèse de revue de la littérature avec méta-analyse (« *umbrella review* ») en 2021 réalisée à partir de 20 études, dont 19 conduites dans des pays en voie de développement et une conduite au Royaume-Uni, mais uniquement au sein d'une

population précaire, et ayant inclus au total 111 385 femmes enceintes avec supplémentation en micronutriments, comparé à un groupe contrôle (absence de supplémentation ou placebo). Cette méta-analyse a retrouvé une absence de bénéfice à cette supplémentation en micronutriments pour prévenir le risque de mort fœtale avec un risque relatif à 1,09 [IC95 % : 0,89–1,34] [73]. Cette méta-analyse était surtout marquée par une forte hétérogénéité des études incluses (indice I² à 75 %) [73] ;

- une méta-analyse de la *Cochrane* publiée par Keats en 2019, ayant évalué à partir de 17 essais randomisés et 97 927 femmes enceintes, l'intérêt d'une supplémentation en micronutriments avec fer (de 20 à 60 mg/j) et acide folique (400 µg/j) comparé à un groupe contrôle de supplémentation martiale avec ou sans acide folique [74]. Cette méta-analyse de la *Cochrane* n'a inclus que des essais conduits dans des pays en voie de développement et n'a pas retrouvé de bénéfice à la supplémentation en micronutriments pour prévenir le risque de mort fœtale, risque relatif 0,95 [IC95 % : 0,86–1,04] [74] ;
- une méta-analyse, publiée par Smith en 2017, à partir des données individuelles de 16 essais randomisés contrôlés conduits dans des pays en voie de développement, soit 112 953 femmes enceintes, ayant comparé supplémentation en micronutriments avec fer (de 20 à 120 mg/j mais majoritairement 30 mg/j) et acide folique (de 215 µg à 5 mg/j mais majoritairement 400 µg/j) comparé à un groupe contrôle de supplémentation martiale (de 27 à 120 mg/j mais majoritairement 60 mg/j) avec acide folique (de 215 µg à 5 mg/j mais majoritairement 400 µg/j) [75]. Cette dernière méta-analyse a retrouvé un bénéfice à la supplémentation en micronutriments pour prévenir le risque de mort fœtale, risque relatif 0,92 [IC95 % : 0,86–0,99] lorsque l'analyse était réalisée avec utilisation d'effet fixe (analyse principale possible puisque les données des patientes étaient individuelles) mais l'association n'était plus significative après adjonction d'un effet aléatoire (analyse de sensibilité) [75].

Concernant spécifiquement la supplémentation en acide folique, une méta-analyse de la *Cochrane* publiée en 2013 de 31 essais randomisés (17 771 femmes enceintes incluses) n'a pas retrouvé de bénéfice à la supplémentation en acide folique en comparaison au placebo ou à une supplémentation en micronutriments seuls pour réduire le risque de mort périnatale (mort fœtale et néonatale) avec un risque relatif à 1,33 [IC95 % : 0,96–1,85] (3 essais, 3110 femmes) [76]. La méta-analyse de la *Cochrane* en 2015 sur l'intérêt d'une supplémentation en fer pendant la grossesse n'a pas évalué un éventuel bénéfice sur le risque de mort fœtale [77].

Au total, ces méta-analyses de grande ampleur marquées par une forte hétérogénéité des essais inclus (traitements, posologies, critères de jugement) ont des résultats discordants bien que la majorité des essais randomisés inclus étaient communs dans les trois méta-analyses [73–75]. De plus, ces résultats uniquement obtenus à partir de populations provenant de pays en voie de développement (ou restreints à une population précaire au Royaume-Uni) ne semblent pas extrapolables à la population générale française. Il est à rappeler toutefois que la Haute Autorité de Santé recommande, à partir du moment où la femme a un souhait de grossesse, de prescrire une supplémentation en acide folique lors de la consultation préconceptionnelle et de prolonger la prise jusqu'à la 12^e semaine d'aménorrhée à la dose de 400 microgrammes par jour en prévention des anomalies de fermeture du tube neural [78].

Q2.2.3 – En population générale, une supplémentation par vitamine D permet-elle de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.2.3 – En population générale, Il est recommandé de ne pas prescrire une supplémentation en vitamine D dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire :

Deux méta-analyses d'essais randomisés ont évalué l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D durant la grossesse [79,80].

La méta-analyse de la *Cochrane* publiée en 2019 par Palacios a distingué deux sous-groupes de comparaison [80] :

- un sous-groupe de trois essais randomisés contrôlés dont deux en double aveugle et deux réalisés dans des pays à haut de niveau de ressources (Nouvelle-Zélande et Royaume-Uni), ayant comparé une supplémentation en vitamine D à un placebo (ou l'absence de traitement) [80]. La survenue d'une mort fœtale (définie comme mort *in utero* à partir de 24 semaines d'aménorrhée [SA]) était un critère de jugement secondaire. Un total de 584 femmes ont été incluses. Le risque de mort fœtale était estimé à 0,3 % (1/364) dans le groupe intervention et 1,4 % (3/220) dans le groupe contrôle avec un risque relatif de 0,35 [IC95 % : 0,06–1,98] [80]. Les études incluses étaient hétérogènes, notamment concernant la posologie variable de vitamine D : 800 UI/j de 13 SA jusqu'au terme, 1000 à 2000 UI/j de 26 à 30 SA, 35 000 UI par semaine de 26–29 SA jusqu'au terme, 200 000 UI une fois à 13 SA [80] ;
- un sous-groupe d'un essai randomisé contrôlé en double aveugle au Bangladesh ayant comparé cinq groupes de différents dosages de vitamine D (de 4200 UI à 28 000 UI par semaine durant la grossesse) associés à une supplémentation en calcium (500 mg/j) et minéraux (notamment 66 mg de fer/j et 350 µg d'acide folique) *versus* supplémentation en calcium et minéraux seule [80]. Cet essai a inclus 1300 femmes au total. Le risque de mort fœtale, critère de jugement secondaire, (définie comme mort *in utero* à partir de 24 semaines d'aménorrhée (SA) ante ou per-partum) était estimé à 2,0 % (21/1040) dans le groupe intervention et 3,1 % (8/260) dans le groupe placebo avec un risque relatif de 0,66 [IC95 % : 0,29–1,46] [81]. La validité externe de cette étude reste limitée étant donné la différence de prévalence de la mort fœtale bien plus faible en France mais c'est l'essai de plus haut niveau de preuve à ce jour [81].

Une autre méta-analyse d'essais randomisés, de Roth, publiée en 2017, a inclus 16 essais randomisés (dont les trois du sous-groupe de la méta-analyse de Palacios) soit 4606 femmes. La mort fœtale (définie comme mort *in utero* à partir de 24 semaines d'aménorrhée [SA]) était évaluée comme critère secondaire d'une comparaison de supplémentation anténatale en vitamine D *versus* soit un placebo, soit une absence de supplémentation, soit une supplémentation faible (≤ 600 UI/j) [79]. Le risque de mort fœtale était estimé à 1,8 % (45/2458) dans le groupe intervention et 2,3 % (49/2148) dans le groupe placebo avec un risque relatif de 0,75 [IC95 % : 0,51–1,13] [79]. Les études incluses étaient hétérogènes, notamment en raison des différences du groupe contrôle avec un contraste faible entre les deux groupes de comparaison en cas de supplémentation en vitamine D à un dosage ≤ 600 UI/j dans le groupe contrôle [79].

Toutes ces études sont limitées par leur puissance trop faible pour mettre en évidence un événement rare tel que la mort fœtale, sans revenir sur les limites concernant leur validité interne (critère de jugement incluant les morts fœtales per-partum), leur validité externe et leur hétérogénéité. Au total, les résultats de la littérature ne permettent pas de démontrer d'efficacité d'une

supplémentation en vitamine D durant la grossesse dans le but de réduire le risque de mort fœtale. La supplémentation en vitamine D en prévention de l'hypocalcémie néonatale n'a pas fait l'objet d'une réévaluation dans cette recommandation en France [82].

Q2.2.4 – En population générale, un traitement par aspirine permet-il de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.2.4 – En population générale, il est recommandé de ne pas prescrire d'aspirine dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Argumentaire :

Les données disponibles concernant la prescription d'aspirine pour réduire le risque de mort fœtale en population générale sont très peu nombreuses.

Seul un essai monocentrique de Rotchell et al. (BLASP trial) [83] a étudié l'effet de l'aspirine 75 mg *versus* placebo, initié entre 12 et 32 semaines d'aménorrhée, chez toutes les femmes enceintes consultant au sein de leur hôpital de la Barbade entre 1992 et 1994, sur les issues maternelles et néonatales. Trois mille six-cent quatre-vingt-dix-sept patientes ont été randomisées, dont 53 % avant 20 semaines d'aménorrhée (SA). La population incluse diffère de la population française avec 25 % des patientes incluses ayant moins de 20 ans, et seulement 21 % de plus de 30 ans. L'observance du traitement était faible, avec seulement 42 % des patientes ayant pris plus de 95 % du traitement et 53 % ayant une observance de plus de 80 %. Il n'a pas été retrouvé de différence concernant le taux de mort fœtale (≥ 24 SA) : 1,6 % dans le groupe aspirine (29/1834) et 1,5 % (27/1841) dans le groupe placebo (*p-value* calculée *a posteriori* = 0,78) [83].

D'autres essais ont étudié le rôle potentiel de l'aspirine en prévention soit de la pré-éclampsie [84–87] soit de la prématurité [88] dans des populations de nullipares sans autre critère de sélection. Dans ces essais, la mort fœtale faisait partie des critères de jugement secondaire et aucun de ces essais n'a mis en évidence d'efficacité de l'aspirine pour réduire le risque de mort fœtale, y compris l'essai multicentrique international de Hoffman en 2020 [88]. Dans cet essai, 11 976 femmes nullipares ont été randomisées en deux groupes dans six pays en voie de développement : aspirine 81 mg *versus* placebo, traitement quotidien initié entre 6 et 13 SA + 6 jours jusqu'à l'accouchement. Le taux retrouvé de mort fœtale (≥ 16 semaines d'aménorrhée) était respectivement de 2,4 % (141/5780) *versus* 2,9 % (166/5764), risque relatif 0,85 [intervalle de confiance à 95 % 0,68–1,06] [88]. Cependant, la population de femmes nullipares ne peut être comparable à la population générale, car c'est une population considérée à plus haut risque obstétrical (pendant la grossesse et l'accouchement). Les femmes nullipares représentent 41,3 % de la population de femmes qui accouchent en France, d'après les données de l'Enquête nationale périnatale de 2021.

L'essai ERASME permet d'apporter des éléments de réponse à la question de l'intérêt de la prescription d'aspirine pour réduire le risque de mort fœtale chez les femmes nullipares en France [85]. En effet, cet essai français a inclus 3294 femmes nullipares dont 1,4 % de grossesses multiples, entre 14 et 21 SA, randomisées entre aspirine 100 mg et placebo de décembre 1993 à juin 1998 [85]. Dans cette population, l'incidence de pré-éclampsie était faible (1,6 %), ainsi que celle de pré-éclampsie avant 37 SA (0,6 %) et il n'a pas été retrouvé de différence concernant le taux de mortalité périnatale (risque relatif : 1,11, IC95 % : 0,49–2,50) avec un risque de mort fœtale de 0,5 % dans le groupe expérimental (9/1634) et 0,5 % dans le groupe placebo (8/1640).

De plus, une récente étude suédoise sur registre national portant sur 313 624 grossesses retrouve un risque augmenté d'hémorragie du post-partum parmi les 4088 femmes ayant utilisé de l'aspirine au cours de leur grossesse, en comparaison aux femmes n'ayant jamais pris d'aspirine au cours de la grossesse (10,2 % *versus* 7,8 %, OR : 1,23, IC95 % : 1,08–1,39) sans information sur le moment d'initiation ou d'arrêt du traitement, ni sur le dosage utilisé, ni sur la durée de traitement [89].

Au total, la question de la prescription de l'aspirine à faible dose pour réduire la morbidité maternelle ou périnatale s'était posée dans les recommandations pour la pratique clinique sur la pré-éclampsie en 2023 [90]. Le groupe de travail avait conclu qu'il était recommandé de ne pas prescrire d'aspirine, ni en population générale, ni dans une population de femmes nullipares, dans le seul but de réduire la morbidité maternelle ou périnatale. En effet, il n'y a pas de donnée robuste en population générale suggérant une efficacité de l'aspirine pour réduire le risque de mort fœtale, y compris dans une population de femmes nullipares. Par ailleurs il n'y a pas d'évaluation suffisante sur les effets délétères secondaires possibles d'une prescription large de l'aspirine, les essais cités n'ayant pas la puissance pour mettre en évidence un surrisque de complications maternelles ou fœtales rares.

Q2.2.5 – En population générale, une vaccination contre la grippe permet-elle de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.2.5 – Il est recommandé de vacciner les femmes enceintes contre la grippe en période épidémique notamment pour réduire le risque de mort fœtale.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire :

La grippe durant la grossesse est associée à un risque augmenté de morbi-mortalité maternelle (hospitalisation, admission en réanimation, décès), et également de fausse couche tardive, de mort fœtale (risque multiplié entre 2 à 10 fois selon les études), d'accouchement prématuré et de retard de croissance *in utero* [91,92].

Une méta-analyse de trois essais randomisés contrôlés conduits au Népal, au Mali et en Afrique du Sud a évalué l'intérêt de la vaccination antigrippale (vaccin trivalent) *versus* placebo (ou vaccin anti-méningococcique) chez 10 002 femmes [93]. La survenue d'une mort fœtale faisait partie des critères de jugement secondaire, sans préciser ni le terme ni le caractère ante- ou per-partum. Ce risque était de 1,4 % (72/4985) dans le groupe des femmes vaccinées *versus* 1,4 % (70/4965) dans le groupe contrôle, risque relatif à 1,02 (IC95 % : 0,74–1,42) [93]. Les principales limites de cette méta-analyse sont l'absence de puissance suffisante pour mettre en évidence un éventuel bénéfice sur un risque aussi rare que la mort fœtale et la mauvaise validité externe en population française.

Une méta-analyse de sept études observationnelles (cohortes prospectives, bases de données hospitalières et données issues de registres, aux États-Unis, Canada, Argentine, Danemark, Pays-Bas et Italie) publiée en 2015 a retrouvé un effet de la vaccination antigrippale pour prévenir le risque de mort fœtale (≥ 20 –22 SA) estimé à 0,26 % (106/41 492) chez les femmes vaccinées *versus* 0,36 % (401/104 997) chez les femmes non vaccinées, soit un risque relatif de 0,73 (IC95 % : 0,55–0,96) [94]. Cette méta-analyse reste cependant limitée par une forte hétérogénéité des études incluses.

Deux autres méta-analyses d'essais randomisés conduits dans des pays en voie de développement et d'études observationnelles conduites dans des pays développés ne retrouvaient pas d'efficacité du vaccin antigrippal en prévention de la mort fœtale avec des *odds ratio* respectivement de 0,94 (IC95 % : 0,56–1,95) et 0,84

(IC95 % : 0,65–1,08) [95,96]. Cependant, ces méta-analyses sont de très faible niveau de preuve compte tenu de leur manque de précision, de leur hétérogénéité et de l'absence de contrôle des biais inhérents aux études observationnelles.

Ainsi, les données les plus fiables méthodologiquement pour évaluer le bénéfice d'une vaccination antigrippale durant la grossesse sur le risque de mort fœtale ne sont pas issues de méta-analyses mais sont issues d'études observationnelles en population bien conduites [97,98]. L'étude de Regan et al. à partir de données administratives en Australie a démontré, en tenant compte des biais de confusion et de l'effet du temps sur l'exposition au risque de mort fœtale et sur l'efficacité vaccinale, que le risque de mort fœtale dans le groupe des femmes vaccinées ($n = 5076$) durant la grossesse était de 3,0/100 000 jours de grossesse et de 5,0/100 000 jours de grossesse dans le groupe des femmes non vaccinées ($n = 52\ 932$), soit une réduction relative du risque de mort fœtale de 0,49 (IC95 % : 0,29–0,84) [98]. Cet effet de la vaccination antigrippale pour réduire le risque de mort fœtale a également été mis en évidence en Californie du Sud à partir d'une étude observationnelle rétrospective en population de 247 036 femmes enceintes dont 130 996 vaccinées contre la grippe (*hazard ratio* : 0,88 [IC95 % : 0,78–0,99] après ajustement sur les principaux facteurs de confusion) [97].

Ainsi, les essais randomisés étant de puissance trop faible, il est nécessaire de s'appuyer sur les résultats des études en population bien conduites pour évaluer le bénéfice de la vaccination antigrippale pour réduire le risque de mort fœtale. Cette vaccination semble efficace pour réduire le risque de mort fœtale indépendamment de tous les autres bénéfices attendus d'une part sur la morbi-mortalité maternelle par la réduction du risque de grippe chez les femmes enceintes (efficacité vaccinale jusqu'à 50 %) et d'autre part chez le nouveau-né par réduction de 56 % du risque de grippe néonatale avant deux mois de vie [93]. De plus, les données issues de la vaccination contre la grippe (y compris H1N1) confirment la sécurité d'emploi des vaccins grippaux chez la femme enceinte [99,100].

Le Haut Conseil de la Santé Publique recommande ainsi depuis 2012 « que les femmes enceintes soient maintenues de façon pérenne dans la liste des personnes relevant de la vaccination grippale saisonnière » [100].

Au total, la vaccination antigrippale semble efficace pour réduire le risque de mort fœtale à partir des données issues d'études observationnelles en population et dans des pays au même niveau de développement que la France. Par ailleurs, la vaccination antigrippale durant la grossesse est sûre, efficace contre la grippe pour la mère et le nouveau-né, et permet de réduire la morbi-mortalité maternelle associée à la grippe. L'ensemble de ces bénéfices justifie la force de la recommandation.

Q2.2.6 – En population générale, une vaccination contre le SARS-CoV-2 permet-elle de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.2.6 – En population générale, il est recommandé de vacciner les femmes enceintes contre le SARS-CoV-2 notamment pour réduire le risque de mort fœtale.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire :

L'infection par le SARS-CoV-2 pendant la grossesse augmente le risque d'hospitalisation, d'admission en soins intensifs, de décès maternel, de pré-éclampsie, de prématurité, de mort néonatale et de mort fœtale [101,102]. Or la vaccination contre le SARS-CoV-2 est la stratégie la plus efficace et la plus sûre pour éviter la

survenue de complications sévères liées à la COVID-19 [103–105]. Bien que les femmes enceintes aient été exclues des essais cliniques initiaux, de nombreuses données sont désormais disponibles et rassurantes sur les vaccins contre le SARS-CoV-2 à ARN messagers (ARNm) administrés en cours de grossesse [103–105]. Cependant, les données scientifiques concernant le SARS-CoV-2 évoluent vite et restent d'interprétation difficile car la pathogénicité du SARS-CoV-2 dépend du variant étudié (notamment le variant Delta qui semble avoir été le plus sévère à l'heure actuelle) et que les patientes peuvent avoir été infectées au SARS-CoV-2 plusieurs fois avant et pendant la grossesse ce qui peut biaiser l'interprétation des résultats concernant leur immunité vis-à-vis de la COVID-19 indépendamment de leur statut vaccinal. Cette forte hétérogénéité des données sur la COVID-19 (variant, population, vaccin, mode de diagnostic, choix du groupe contrôle, infection antérieure, etc.), peut expliquer les données contradictoires, comme en témoigne une méta-analyse récente qui ne retrouve pas de surrisque de mort fœtale en cas d'infection par le SARS-CoV-2 pendant la grossesse [106]. De plus, dans cette méta-analyse la survenue d'une mort fœtale n'était définie qu'après 28 SA ce qui limite également l'interprétation des résultats [106].

Une revue systématique de la littérature et méta-analyse publiée en 2022 a compilé les résultats de sept études observationnelles sur l'impact de la vaccination COVID-19 (quasi exclusivement par ARN messagers) comparé à l'absence de vaccination sur le risque de mort fœtale [104]. Cette méta-analyse a retrouvé un risque de mort fœtale de 0,31 % dans le groupe des femmes vaccinées (207/66 067) *versus* 0,37 % dans le groupe des femmes non vaccinées (1569/425 624) soit une réduction relative du risque de mort fœtale de 0,85 (IC95 % : 0,73–0,99) [104]. Le principal biais de cette méta-analyse est son hétérogénéité avec inclusion de données provenant de cohortes prospectives et de données de registres [104].

Deux autres cohortes prospectives en population, non incluses dans la méta-analyse de Prasad et al., ont retrouvé un effet bénéfique à la vaccination COVID-19 durant la grossesse sur le risque de mort fœtale [107,108].

Une première conduite à partir des données hospitalières en Australie a montré que l'administration d'au moins une dose de vaccin COVID-19 à ARNm avant ou durant la grossesse réduisait le risque de mort fœtale (≥ 24 SA) de 82 % par rapport à l'absence complète de vaccination après ajustement sur les principaux facteurs de confusion (0,2 % (15/9682) parmi les vaccinées *versus* 0,8 % (21/2607) parmi les non vaccinées, ORa 0,18, IC95 % : 0,09–0,37) [107].

Une autre au Canada, sur 85 162 naissances, a retrouvé un risque de mort fœtale (≥ 20 SA antepartum ou per-partum) de 107/4 111 719 jours de grossesse à risque parmi les femmes vaccinées par au moins une dose de vaccin COVID-19 à ARNm comparé à 184/4 994 562 jours de grossesse à risque parmi les femmes non vaccinées pendant la grossesse, soit un *hazard ratio* de 0,65 (IC95 % : 0,51–0,84) après ajustement sur facteurs de confusion [108]. Cette dernière étude a le mérite d'avoir pris en compte la durée d'exposition au risque pendant la grossesse en plus d'avoir ajusté sur les facteurs de confusion principaux [108]. De plus, si l'effet semble moindre que dans l'étude de Hui et al. en Australie, cela peut en partie être expliqué par le groupe contrôle qui n'excluait pas les femmes qui ont pu être vaccinées par un vaccin COVID-19 avant la grossesse [108].

Toutefois, une étude de registres de 157 521 grossesses monofœtales n'a pas retrouvé de bénéfice à la vaccination COVID-19 sur le risque de mort fœtale en Suède et en Norvège avec un risque de mort fœtale évalué à 2,1/100 000 jours de grossesse à risque dans le groupe de femmes vaccinées *versus* 2,4/100 000 jours de grossesse à risque dans le groupe des femmes non vaccinées (*hazard ratio* ajusté 0,86 [IC95 % : 0,63–1,17]) [109]. Cependant, cette étude avait pour objectif de mettre en

évidence les risques de la vaccination COVID-19 pendant la grossesse, et n'a pas retrouvé d'augmentation de la morbi-mortalité périnatale en lien avec la vaccination COVID-19 [109].

De plus, les données les plus récentes suggèrent que parmi les bénéfiques de la vaccination COVID-19, les enfants nés de mères vaccinées durant la grossesse restent protégés de la survenue de complications sévères liées à la COVID-19 jusqu'à l'âge de six mois [102,104,110].

Le Centre de référence sur les agents tératogènes stipule que « les vaccins à ARNm et à vecteur viral contre la COVID-19 étant dépourvus de pouvoir infectant, il n'y a pas lieu de craindre une infection embryo-fœtale par le SARS-CoV-2 lors d'une vaccination maternelle en cours de grossesse. Les données chez les femmes enceintes vaccinées contre la COVID-19 quel que soit le terme de grossesse sont très nombreuses et rassurantes : pas d'augmentation du risque de malformations, ni d'effet sur le fœtus ou le nouveau-né attribuable au vaccin, pas d'augmentation du risque de fausses couches, bonne réponse vaccinale et tolérance maternelle des vaccins à ARNm. Après une vaccination maternelle, les anticorps spécifiques contre le SARS-CoV-2 passent le placenta. Les concentrations chez les nouveau-nés sont corrélées à celles de la mère. »

Au total, la vaccination contre le SARS-CoV-2 avec un vaccin à ARNm est la stratégie la plus efficace et la plus sûre pour éviter la survenue de complications sévères liées à la COVID-19 pendant la grossesse, situation à risque de complications graves en cas de COVID-19 [103-106]. La vaccination avec un vaccin à ARNm semble également efficace pour réduire le risque de mort fœtale. Les données restent cependant en constante évolution et dépendent du variant étudié ce qui explique en partie la qualité de la preuve basse.

4.3. Examens complémentaires

Q2.3.1 – En population générale, la réalisation d'un Doppler ombilical systématique lors des échographies de dépistage du 2^e et 3^e trimestre permet-il de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.3.1 – En population générale, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation concernant la réalisation systématique d'un Doppler ombilical lors des échographies de dépistage dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire :

L'un des objectifs de l'échographie fœtale est de détecter les situations à risque de morbi-mortalité périnatale. L'usage en routine d'un examen ne peut se concevoir que s'il a fait la preuve de son efficacité en termes de réduction de risque. Par exemple, le dépistage des fœtus en situation de retard de croissance intra-utérin (RCIU) permet la mise en place d'une surveillance fœtale renforcée et une naissance anticipée, si jugée nécessaire, pour limiter le risque de mort fœtale [111]. L'existence d'un RCIU méconnu est d'ailleurs fortement associée au diagnostic de mort fœtale d'apparence isolée [112,113]. La réalisation d'une vélocimétrie Doppler ombilicale systématique est recommandée lors de la suspicion d'un RCIU pour réduire le risque de mort fœtale associée à la restriction de croissance car elle a fait la preuve de son efficacité [111,114,115]. En revanche, la question se pose d'étendre son usage en routine à l'ensemble des échographies de dépistage des 2^e et 3^e trimestre dans les situations où aucune pathologie n'est suspectée afin de réduire le risque de mort fœtale.

Deux essais contrôlés randomisés ont étudié l'usage du Doppler ombilical au troisième trimestre de la grossesse dans la prédiction du risque de mort fœtale. Aucun essai à ce jour n'a évalué l'usage du Doppler ombilical au deuxième trimestre de grossesse dans ce but.

L'étude French Doppler publiée en 1997 s'est attachée à évaluer l'impact de l'utilisation d'une mesure isolée du Doppler ombilical (indice de résistance) dans une population de patientes à bas risque, après exclusion des grossesses compliquées sur le versant maternel ou fœtal (anomalies morphologiques ou RCIU < 10^e percentile) [116]. Cet essai pragmatique multicentrique comportait deux bras : réalisation d'un Doppler ombilical unique entre 28 et 34 SA (résultats mis à disposition du clinicien sans conseil particulier de prise en charge) versus pas de Doppler ombilical. Cet essai n'a pas mis en évidence de différence dans l'incidence des morts fœtales dans le groupe Doppler systématique (2/1948 ; 0,1 %) par rapport au groupe sans Doppler (5/1943 ; 0,3 % ; RR : 0,4 ; IC95 % : 0,04-2,44). Il faut toutefois signaler un taux très faible de morts fœtales dans les deux groupes, en lien avec le caractère sélectionné de la population (bas risque). Par ailleurs, la mort fœtale était un critère de jugement secondaire.

Un deuxième essai contrôlé randomisé a étudié l'usage du Doppler ombilical dans une population cette fois-ci non sélectionnée (bas et haut risque) [117]. Les femmes issues des deux bras (intervention et contrôle) bénéficiaient de la réalisation de la mesure d'un Doppler ombilical mais le retour d'information de l'examen vers le clinicien responsable du suivi de grossesse n'était réalisé que dans le bras intervention. Les patientes incluses devaient bénéficier de deux temps d'évaluation selon le protocole (26 à 30 SA puis 34 à 36 SA) mais seules 46 % des patientes ont eu les deux temps d'examen. Cet essai n'a pas non plus montré de différence du risque de mort fœtale entre le groupe intervention (3/1642 ; 0,2 %) et le groupe contrôle (5/1344 ; 0,4 % ; RR : 0,31 ; IC95 % : 0,08-1,15). Il faut également noter que les deux bras étaient déséquilibrés en termes d'effectif, ce qui peut laisser penser à l'existence de problèmes liés à la randomisation.

Une méta-analyse de la *Cochrane*, réactualisée en 2015, a inclus les deux essais décrits plus haut [118]. Parmi les critères obstétricaux, les auteurs ont également évalué le risque de mort fœtale et de mortalité périnatale (impliquant mort fœtale et mortalité néonatale dans les 28 premiers jours de vie). Alors que les deux essais étaient non concluants, les données de cette méta-analyse montrent une diminution du risque de mort fœtale dans le groupe bénéficiant d'au moins une analyse du Doppler ombilical après 26 SA (5/3590 ; 0,1 %) par rapport au groupe sans Doppler ou dans lequel le clinicien est en insu (13/3287 ; 0,4 % ; RR : 0,34 ; IC95 % : 0,12-0,95 ; I² = 0 %).

La pertinence de ces résultats est à discuter en raison des années de réalisation des essais inclus (1994 et 1997) et de l'absence d'information sur la prise en charge associée à la mise en évidence d'anomalies Doppler (la prise en charge était laissée à l'appréciation de chaque clinicien). Par ailleurs, son utilisation en population générale n'a jamais été évaluée d'un point de vue du risque iatrogène avec notamment un risque d'interventions non nécessaires (hospitalisations, déclenchements, césariennes).

Au total, une méta-analyse de deux essais retrouve une association significative entre la réalisation systématique d'un Doppler ombilical et le risque de mort fœtale, mais ce résultat doit être interprété avec précaution en raison des taux très faibles de morts fœtales dans ces essais, de leur ancienneté, et surtout de l'absence de prise en charge standardisée. Enfin, la iatrogénie potentielle et l'applicabilité de la réalisation d'un Doppler ombilical en dépistage n'ont pas été évaluées.

Q2.3.2 – En population générale, la recherche systématique d'une circulaire du cordon au cours des échographies de dépistage permet-elle de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.3.2 – En population générale, il est recommandé de ne pas réaliser de recherche systématique d'un circulaire du cordon au cours des échographies de dépistage.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire :

L'existence d'anomalies funiculaires (circulaire simple/multiple ou nœud vrai) peut être observée dans un contexte de mort fœtale, mais également en cas de naissance vivante, puisqu'on estime à près de 25 % le nombre d'enfants nés vivants avec un circulaire du cordon [119–122]. Il arrive que cette constatation soit l'unique élément du bilan étiologique complet réalisé en cas de mort fœtale sans pour autant que le lien de causalité ne soit établi.

Afin d'estimer l'impact éventuel de l'échographie dans la réduction du risque de mort fœtale en cas de circulaire du cordon, il faudrait au préalable s'assurer d'un lien réel entre circulaire du cordon et mort fœtale. Il faudrait également évaluer la performance diagnostique de l'échographie pour la détection des circulaires du cordon. Enfin, il faudrait également pouvoir vérifier l'existence d'un levier actionnable pour diminuer le risque de mort fœtale si ce lien était établi.

Pour le premier point, une méta-analyse d'études observationnelles rétrospectives et prospectives a été publiée en 2020, dans laquelle 145 études ont été incluses [123]. Les patientes incluses dans cette méta-analyse avaient des grossesses monofœtales, avec une naissance après 20 SA et rapportant l'existence (ou l'absence) d'anomalies funiculaires à la naissance. Les grossesses pour lesquelles il existait une malformation congénitale ont été exclues. Les auteurs de cette méta-analyse ont évalué les taux de mort fœtale et de naissance vivante en présence ou absence d'anomalies funiculaires (circulaire, nombre de boucles, nœuds vrais). Dans cette analyse ($n = 40\ 114$), la présence d'un circulaire à la naissance (indépendamment du nombre de boucles) n'était pas associée à un surrisque de mort fœtale (OR : 1,11 ; IC95 % : 0,62–1,98 ; $I^2 = 44\%$).

Par ailleurs, les auteurs de cette étude ont évalué la performance diagnostique de l'échographie parmi les études rapportant des résultats de données échographiques. Douze études ont été incluses dans cette analyse secondaire. La majorité de ces études ont effectué cette évaluation entre 36 SA et le début du travail. La sensibilité et la spécificité du dépistage échographique des circulaires du cordon étaient respectivement de 80,5 % (IC95 % : 66,3–89,6) et 86,6 % (IC95 % : 80,0–91,2). Enfin, les auteurs ont également agrégé les études proposant la détection échographique anténatale d'un circulaire du cordon ($n = 3$; 1955 naissances) et le corrélant à la survenue d'une mort fœtale : l'utilisation de l'échographie dans cette indication n'était pas associée à une diminution du risque de mort fœtale (OR : 0,72 ; IC95 % : 0,17–3,05 ; $I^2 = 25\%$). Il n'est pas précisé quelles interventions avaient été mises en place à l'issue de la suspicion échographique des circulaires.

Une politique de prise en compte de l'existence d'un lien entre circulaire et surrisque de mort fœtale pourrait impliquer la réalisation de césariennes prophylactiques. Or, en raison de la prévalence importante des anomalies funiculaires, cela aboutirait à une augmentation significative des taux de césariennes et des conséquences obstétricales associées sans bénéfice démontré. Par ailleurs, la performance diagnostique de l'échographie pour diagnostiquer les circulaires étant médiocre, cela aboutirait à un surcroît d'interventions à tort. Enfin, l'annonce en échographie de dépistage de la présence d'un circulaire du cordon pourrait entraîner une anxiété majeure chez la femme avec le risque de demande d'interventions non justifiées : césarienne, naissance avant terme par exemple.

Au total, les données de la littérature ne montrent pas d'intérêt à la recherche systématique d'un circulaire du cordon dans le but de réduire le risque de mort fœtale.

Q2.3.3 – En population générale, hors situation à risque, la surveillance antepartum par cardiocographie permet-elle de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 2.3.3 – En population générale, hors situation à risque, il est recommandé de ne pas réaliser de surveillance antepartum systématique par cardiocographie dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Argumentaire :

L'enregistrement cardiocographique est un examen recommandé pour prédire et limiter le risque d'acidose et de mortalité périnatale durant le travail [124,125] pour toutes les patientes (enregistrement continu ou intermittent), mais également en dehors du travail (en antepartum) dans certaines situations obstétricales, comme en cas de suspicion de retard de croissance intra-utérin [111,115].

L'usage de la cardiocographie pour la surveillance antepartum a fait l'objet d'une méta-analyse de la *Cochrane* en 2015 [126]. Une politique d'enregistrement cardiocographique régulier (groupe intervention) était évaluée, en comparaison à une prise en charge standardisée sans cardiocographie ou avec cardiocographie en insu du clinicien (groupe contrôle). Le critère de jugement principal était la mortalité périnatale (mort fœtale et mortalité néonatale < 28 jours). Quatre essais ont été inclus et ont montré une absence de différence concernant le risque de mortalité périnatale dans le groupe intervention (19/814 ; 2,3 %) par rapport au groupe contrôle (9/813 ; 1,1 % ; RR : 2,05 ; IC95 % : 0,95–4,42 ; $I^2 = 0\%$). Il faut noter que les quatre essais randomisés pris en compte dans cette méta-analyse ont été publiés entre 1982 et 1985 et incluaient exclusivement des patientes à haut risque (hypertension, menace d'accouchement prématuré, métrorragies, diabète, suspicion de retard de croissance intra-utérin). En conséquence, cette méta-analyse ne montre pas d'intérêt à un enregistrement cardiocographique dans les situations à risque, et ces données ne sont pas applicables à la population générale.

La méta-analyse précédemment décrite a également tenté de comparer l'analyse informatisée de l'enregistrement cardiocographique par rapport à l'analyse conventionnelle visuelle pour réduire la mortalité périnatale [126]. Deux essais ont été inclus mais ne concernaient là aussi que des patientes à haut risque. Les auteurs de cette méta-analyse rapportent une réduction de la mortalité périnatale chez les patientes dont les fœtus sont monitorés à l'aide d'enregistrements cardiocographiques informatisés (2/235 ; 0,9 %) par rapport à une surveillance par une analyse visuelle (10/234 ; 4,3 % ; RR : 0,20 ; IC95 % : 0,04–0,88 ; $I^2 = 0\%$).

Il n'existe pas de données publiées à ce jour concernant l'intérêt de la surveillance antepartum par cardiocographie (conventionnelle ou informatisée) pour limiter le risque de mort fœtale en population générale.

Par ailleurs, il faut mettre en balance l'implémentation d'une politique de surveillance systématique par cardiocographie en population générale et l'impact que cela pourrait engendrer en termes de iatrogénie en lien avec les risques de faux positifs (hospitalisations, prématurité induite, inductions ou césariennes non justifiées), la faisabilité mais également l'impact médicoéconomique.

Au total, il n'y a pas d'évaluation dans la littérature concernant la surveillance antepartum par cardiocographie en population

générale. Une telle pratique engendrerait un nombre important d'examen complémentaires avec une potentielle iatrogénie induite.

Q2.3.4 – En population à bas risque, un déclenchement systématique à 39 SA versus expectative doit-il être proposé dans le seul but de réduire la mort fœtale ?

Recommandation 2.4 – En population à bas risque, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation concernant le déclenchement systématique à 39 semaines d'aménorrhée dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Argumentaire :

Les données observationnelles issues de cohortes prospectives et rétrospectives de grande ampleur observent un nadir du risque de mort fœtale et mort néonatale aux alentours de 39 semaines d'aménorrhée (SA) [14,127,128]. De plus, raccourcir la durée de la grossesse réduit forcément la survenue ultérieure d'une mort fœtale par réduction de « l'exposition au risque » [129,130]. Po' et al. ont calculé, à partir des registres de naissances aux États-Unis, que 833 morts fœtales annuelles auraient pu être évitées par un déclenchement entre 39 et 39 SA + 4 jours, soit une mort fœtale pour 1675 déclenchements artificiels du travail [129].

Cependant, on ne peut pas réduire toute la problématique du terme idéal d'accouchement et de fin de grossesse sous le seul prisme de la réduction du risque de mort fœtale [16,130]. La fin de grossesse est un phénomène complexe impliquant d'autres paramètres de santé maternelle et néonatale tels que le risque de césarienne, d'accouchement instrumental, la morbi-mortalité néonatale, le vécu de ce moment particulier qu'est la naissance, etc.

L'essai ARRIVE, publié en 2018 par Grobman et al., incluait 6106 femmes nullipares, avec une grossesse monofœtale, à bas risque, randomisées entre un groupe déclenchement systématique entre 39 et 39 SA + 4 jours et un groupe prise en charge expectative. Cet essai a retrouvé un taux de césarienne significativement réduit (risque relatif [RR] : 0,84, IC95 % : 0,76–0,93) sans augmentation de la morbidité maternelle et une tendance à la limite de la significativité à une réduction de la morbi-mortalité périnatale (RR : 0,80, IC95 % : 0,64–1,00) [131]. Cet essai de grande ampleur n'a pas démontré de réduction du risque de mort fœtale (critère de jugement secondaire) : 1/3059 (0,0 %) dans le groupe déclenchement entre 39 et 39 SA + 4 jours et 1/3 037 (0,0 %) dans le groupe prise en charge expectative [131]. Il est à noter que cette étude a été conduite dans une population américaine non comparable à la population française (âge moyen 23 ans, indice de masse corporelle moyen à 30 kg/m²) et avec des pratiques obstétricales différentes (taux de césarienne de plus de 20 % dans une population de primipare à bas risque, 8 % d'accouchement instrumentaux, accès aux soins différents) [131]. Aucun détail n'est fourni non plus pour les 16 427 femmes ayant refusé de participer (soit 27 % des éligibles), ce qui peut laisser supposer un biais de sélection des patientes [131]. Ainsi, cet essai expose au problème de la translation de la preuve à la pratique quotidienne, les résultats sont généralisables « aux primipares à bas risque aux États-Unis qui ont accepté de participer dans des centres universitaires », mais pas à la population générale, et encore moins dans un pays aux pratiques différentes. De plus, aucun essai n'a évalué l'intérêt potentiel du déclenchement systématique à 39 SA en population générale à bas risque (et non uniquement chez les nullipares).

Toute la problématique de la généralisation des résultats de l'essai ARRIVE est actuellement en train d'être étudiée avec des publications avant/après aux États-Unis [132]. Depuis cet essai, le taux de déclenchement après 39 SA a augmenté de 5 % pour atteindre 36 % des accouchements et le taux de césarienne a baissé de 0,5 % (moins qu'attendu) pour atteindre 27,3 % des accouchements [132]. Il est également observé une augmentation des transfusions maternelles (*odds ratio* [OR] : 1,43, IC95 % : 1,36–1,50), des admissions maternelles en soins intensifs (OR : 1,20, IC95 % : 1,09–1,33), de la nécessité de ventilation néonatale immédiate (OR : 1,28, IC95 % : 1,26–1,30) et de plus de 6 heures (OR : 1,36, IC95 % : 1,31–1,41) [132]. Dans cette étude avant/après, les données sur la prévalence des morts fœtales n'étaient malheureusement pas disponibles.

Ainsi, bien que le terme de 39 SA semble être associé à des issues périnatales et maternelles favorables aux États-Unis [133–136], y compris en cas de déclenchement, les données en population et *a fortiori* dans différents contextes de soins remettent en question la généralisation du déclenchement à 39 SA en population générale à bas risque [130,132,137].

Au total, l'expectative au-delà de 39 SA expose de façon inhérente à la survenue d'une mort fœtale. Toutefois, la problématique du déclenchement ne peut être restreinte à la question de la réduction du risque de mort fœtale et les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation concernant le déclenchement systématique à 39 SA en population à bas risque dans le but de réduire le risque de mort fœtale.

5. Champ 3 – Mouvements actifs fœtaux et risque de mort fœtale (Tableaux S1–S25)

Q3.1 En population générale, encourager les femmes à réaliser un compte des mouvements actifs fœtaux permet-il de réduire le risque de mort fœtale ?

Recommandation 3.1 – En population générale, il est recommandé de ne pas encourager les femmes à réaliser un compte des mouvements actifs fœtaux pour réduire le risque de mort fœtale.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE ÉLEVÉE**

Argumentaire :

Plusieurs modalités de compte des mouvements actifs fœtaux, incluant différents seuils d'alerte devant amener à consulter en urgence, ont été proposées dans la littérature. Il existe des études anciennes qui évaluent l'intérêt d'un compte précis des mouvements actifs fœtaux alors que les études récentes évaluent le fait d'encourager les femmes à être attentives aux mouvements actifs fœtaux. L'intervention est ainsi différente entre les études.

Il existe trois essais randomisés anciens (1980 à 1989) évaluant l'intérêt du compte des mouvements actifs fœtaux pour réduire le risque de mort fœtale. Parmi ces trois essais, l'étude de Grant et al. est celle qui a le niveau de preuve le plus élevé. Les études de Liston et Neldam n'ont pas l'effectif suffisant (respectivement 613 et 2250 femmes incluses) et le taux d'évènement est faible dans chaque étude (respectivement 2 et 8 évènements) [138,139]. L'étude de Grant, publiée en 1989, est un essai randomisé multicentrique incluant 68 654 femmes : 31 648 dans le groupe intervention et 35 551 dans le groupe contrôle. L'intervention consistait en la réalisation de tableaux de compte des mouvements actifs fœtaux de façon quotidienne (Méthode de Cardiff) et une consultation était nécessaire en cas de diminution

des mouvements fœtaux (moins de 10 par 10 h sur 1 ou 2 jours). Le compte des mouvements était réalisé dans 89,6 % des cas dans le groupe intervention et dans 8,9 % des cas dans le groupe contrôle. Le taux de mort fœtale constaté était de 3,1/1000 dans le groupe intervention contre 2,8/1000 dans le groupe contrôle, sans différence significative ($p = 0,59$) [140].

Trois essais récents ont évalué l'intérêt d'encourager les femmes à la perception régulière de mouvements actifs fœtaux afin de réduire le risque de mort fœtale. L'essai de Flenady et al. est un essai randomisé contrôlé en *stepped-wedge* réalisé dans 27 maternités d'Australie et de Nouvelle-Zélande et incluant 140 052 femmes dans le groupe intervention et 150 053 dans le groupe contrôle [141]. L'intervention était la distribution d'un kit pédagogique pour les soignants et la diffusion d'information aux femmes via une application incluant des SMS de rappel pour l'évaluation des mouvements fœtaux. L'adhésion au programme d'intervention était définie par le nombre de femmes ayant téléchargé l'application (MBM App : *My baby's Movements*) et était seulement de 18,3 % dans le groupe intervention. La fréquence d'utilisation de l'application par les femmes n'était pas rapportée. Il n'y avait pas de différence concernant le taux de mort fœtale entre les deux groupes : 2,2 pour 1000 dans le groupe intervention contre 2,4 pour 1000 dans le groupe contrôle (aOR = 1,18 [0,93–1,50]). L'essai de Akselsson et al. est également un essai randomisé contrôlé en *stepped-wedge* réalisé en Suisse et incluant 19 639 femmes dans le groupe intervention et 20 226 dans le groupe contrôle [142]. L'intervention était la distribution d'une brochure d'information à destination des femmes afin qu'elles évaluent de façon quotidienne les mouvements fœtaux pendant 15 minutes (fréquence, intensité...). L'adhésion au programme était définie par le nombre de brochures distribuées dans chaque centre. Le taux de mort fœtale était de 2 pour 1000 dans le groupe intervention et de 1,4 pour 1000 dans le groupe contrôle, sans différence significative.

L'ensemble de ces études ont été incluses dans la méta-analyse d'Hayes et al. dont les résultats confirment l'absence d'intérêt de compte des mouvements actifs fœtaux (OR : 0,69, IC95 % : 0,18–2,65) et l'absence d'intérêt d'encourager les femmes à la perception régulière des mouvements fœtaux (OR : 1,19, IC95 % : 0,96–1,47) pour réduire le taux de mort fœtale [143].

Enfin, l'essai de Norman et al. (AFFIRM Study) est le plus grand essai randomisé évaluant l'intérêt d'encourager les femmes au compte des mouvements actifs fœtaux afin de réduire le risque de mort fœtale [144]. Cet essai contrôlé randomisé en *stepped-wedge* évaluait une prise en charge globale incluant l'encouragement des femmes à percevoir les mouvements fœtaux et une prise en charge médicale définie incluant les indications de naissance. Le plan d'action comprenait une formation du personnel via un *e-learning* afin de les sensibiliser à la prise en charge des femmes consultant pour diminution des mouvements actifs fœtaux ainsi que la distribution de dépliants d'information aux femmes enceintes. Cet essai a inclus en intention de traiter 227 860 femmes dans le groupe intervention et 157 692 femmes dans le groupe contrôle dans de nombreuses maternités au Royaume-Uni et en Irlande. Il n'y avait pas de différence concernant le taux de mort fœtale qui était de 4,96 pour 1000 dans le groupe intervention contre 4,40 pour 1000 dans le groupe contrôle (aOR : 0,90, IC95 % : 0,75–1,7). L'adhésion des centres était évaluée à l'aide d'un questionnaire envoyé aux investigateurs selon la mise en place des différentes mesures du plan d'action dans leurs centres. Selon leurs réponses, ils ont été considérés comme « adhérent » ou « non-adhérent » et les centres non-adhérents à l'intervention ont été inclus dans le groupe contrôle dans l'analyse per-protocole qui comptait alors 141 480 femmes dans le groupe intervention et

252 377 femmes dans le groupe contrôle. Il n'y avait pas de différence concernant le taux de mort fœtale entre les deux groupes (3,9 pour 1000 vs 4,31 pour 1000, aOR : 0,88, IC95 % : 0,76–1,02).

Concernant les issues maternelles, les résultats de ces études sont discordants. Dans l'étude d'Akselsson et al., il existait une diminution significative du taux de césarienne dans le groupe intervention comparativement au groupe contrôle (19 % vs 20 %, $p = 0,02$), alors que ce taux est similaire entre les deux groupes dans l'étude de Flenady et al. (31,8 % vs 31,9 %, $p = 0,84$) et significativement augmenté dans l'essai de Norman et al. (28,3 % vs 25,5 %, $p < 0,0001$).

Au total, les stratégies de compte ou d'encouragement à la perception des mouvements actifs fœtaux ne permettent pas de réduire le risque de mort fœtale et il existe une incertitude quant au risque d'augmentation des interventions (césariennes et déclenchement).

5.1. Prise en charge lors d'une consultation pour diminution des mouvements actifs fœtaux

La perception maternelle des mouvements actifs fœtaux (MAF) résulte de la pression exercée par le fœtus sur les structures de la paroi corporelle maternelle et reflète en partie les mouvements fœtaux. Plusieurs études ont évalué la corrélation entre la perception et la présence réelle de mouvements fœtaux [145]. Lors de la surveillance échographique, sur 100 mouvements objectivés, seulement 37 % à 88 % sont ressentis par la mère. Dans une situation où la mère est en position allongée et se concentre sur l'activité fœtale. En dehors de cette situation, la fréquence réelle des mouvements et la capacité de la mère à les percevoir sont influencées par divers facteurs tels que la position maternelle, l'activité ou l'exercice physique, l'anxiété ou le stress, l'existence d'un tabagisme actif, la glycémie, la localisation placentaire et l'obésité [146].

La diminution des MAF est un motif fréquent de consultation au troisième trimestre de la grossesse et survient dans près de 8 % des grossesses [147,148]. Il n'existe pas de définition consensuelle de celle-ci [149]. La prise en charge de la diminution des MAF a principalement été étudiée à partir de 28 semaines d'aménorrhée, soit à partir du troisième trimestre.

Cette diminution des MAF peut traduire une mort fœtale ou potentiellement l'existence d'une pathologie sous-jacente (retard de croissance intra-utérin, anémie fœtale, hypoxie...). Après exclusion des morts fœtales constatées à l'admission, le taux de mort fœtale survenant dans les suites d'une consultation pour ce motif était de 0,76 % (18/2 374) dans l'étude de Holm Tveit et al. et de 0,1 % (9/8 821) dans l'étude de Turner et al. [148,150]. Parmi les 18 morts fœtales constatées dans l'étude de Holm Tveit et al., 14 sont survenues à distance de la consultation initiale (14/18, 78 %) et les quatre autres dans les jours suivant la consultation (délais et contexte non précisés) [148]. Le délai entre la consultation et la survenue de la mort fœtale n'était pas précisé dans l'étude de Turner et al. Enfin, l'issue dépend de la prise en charge à l'issue de la consultation limitant l'interprétation de ces études.

Proposition 3.2.1 – Il est proposé de considérer la perception maternelle de diminution des mouvements actifs fœtaux comme un point d'appel nécessitant une évaluation.

Avis d'experts

Argumentaire :

Il existe une littérature abondante sur l'association entre la diminution des MAF et la survenue d'une mort fœtale ou d'issue périnatale défavorable. Parmi ces études, il est nécessaire de ne considérer que celles qui comparent des populations de femmes consultant pour diminution des MAF à un groupe contrôle (sans diminution des MAF). Il est par ailleurs indispensable que les femmes présentant déjà une mort fœtale lors de l'admission soient exclues de l'analyse.

Parmi ces études, celle qui a le plus fort niveau de preuve et le plus grand effectif est l'étude de cohorte de Turner et al. portant sur 8821 femmes présentant une diminution des MAF et 92 776 femmes sans diminution des MAF [150]. Il n'existait pas de différence entre les taux de mort fœtale entre les deux groupes (9/8821 0,1 % versus 185/92 776 0,2 %, $p = 0,16$) mais il y avait significativement plus de petit poids pour l'âge gestationnel (< 10^e percentile) dans le groupe de femmes consultant pour diminution des MAF comparativement au groupe sans diminution des MAF (9,7 % vs 8,5 %, $p = 0,01$; aOR = 1,14, IC95 % : 1,03–1,27).

Dans ces populations consultant pour diminution des MAF, il existe un taux de mort fœtale comparable, cette absence de différence pouvant être liée à la prise en charge obstétricale dans les suites de la consultation. Il pourrait donc sembler plus pertinent d'évaluer les issues néonatales. Cependant, ces données sont également impactées à la fois par l'âge gestationnel à la naissance, les données n'étant pas toujours ajustées sur cette variable, et par la prise en charge obstétricale. En effet, dans l'étude de Turner et al., il y avait une diminution significative des issues néonatales défavorables (admission en soins intensifs, acidose sévère (définie par un pH < 7,0 ou BE < -12 mmol/L), Apgar < 4 à 5 minutes, décès fœtal ou néonatal) dans le groupe de femmes présentant une diminution des MAF comparativement au groupe sans diminution des MAF (8,8 % vs 10 %, aOR : 1,14, IC95 % : 1,02–1,27), mais on observait en parallèle une augmentation des déclenchements du travail (42,8 % vs 29,3 %, aOR : 1,63, IC95 % : 1,53–1,74) et des césariennes en urgence (19,6 % vs 16 %, aOR : 1,18, IC95 % : 1,09–1,26) [150]. De même, dans l'étude de Levy et al. portant sur 2762 femmes présentant une diminution des MAF et 10 576 femmes témoins, il n'y avait pas de différence significative concernant la morbidité néonatale sévère (sepsis, détresse respiratoire, hémorragie intra-ventriculaire, encéphalopathie anoxo-ischémique, épilepsie) entre les deux groupes (1,5 % vs 1,8 %, $p = 0,3$) [151]. Cependant, il y avait également une augmentation des déclenchements du travail (30,8 % vs 20,6 %, $p < 0,0001$) et des césariennes en urgence réalisées pour anomalies du rythme cardiaque fœtal (4,9 % vs 2,9 %, $p < 0,0001$). Dans ces études, il n'y avait pas d'information sur les indications des interventions, préventives ou motivées par la présence d'une anomalie à l'admission, mais il est possible que l'intervention obstétricale impacte également les résultats concernant les issues néonatales défavorables. Par ailleurs, aucune étude n'a comparé intervention vs absence d'intervention en cas de consultation pour diminution des MAF pour des raisons éthiques.

Au total, il n'est pas possible d'établir clairement un lien entre la diminution des mouvements actifs fœtaux et la survenue d'une mort fœtale ou d'une issue néonatale défavorable puisque ces issues sont possiblement impactées par la prise en charge médicale au décours de la consultation. Il est proposé de réaliser une évaluation spécifique en cas de perception maternelle de diminution des MAF afin de s'assurer de l'absence de pathologie sous-jacente pouvant nécessiter une prise en charge spécifique.

Proposition 3.2.2 – En cas de consultation pour diminution des mouvements actifs fœtaux, il est proposé de :

- Vérifier la présence d'une activité cardiaque fœtale.
- Réaliser une évaluation initiale :

- Rechercher une situation à risque, notamment de retard de croissance in utero et d'anémie fœtale par l'examen clinique et l'analyse du dossier obstétrical.
- Réaliser une évaluation fœtale par :
 - Un enregistrement du rythme cardiaque fœtal et perception des mouvements fœtaux
 - Et/ou une échographie objectivant les mouvements fœtaux et appréciant la quantité de liquide amniotique, sans nécessité de réaliser un score biophysique (score de Manning).

Le choix de la ou des méthodes d'évaluation sera dépendant de l'âge gestationnel, du contexte et des ressources locales.

Si l'évaluation initiale est normale et qu'il n'est pas suspecté de pathologie sous-jacente, il est proposé de ne pas réaliser de test de Kleihauer, ni de prévoir une surveillance spécifique, ni un déclenchement systématique de l'accouchement.

Si l'évaluation initiale n'est pas normale, la prise en charge doit être adaptée au cas par cas.

Avis d'experts

5.1.1. Argumentaire

5.1.1.1. Vérification de la présence d'une activité cardiaque. La diminution des mouvements actifs fœtaux est un motif de consultation fréquent dont l'issue de la consultation peut être une mort fœtale ou une grossesse d'évolution normale. Le taux de mort fœtale à l'admission en cas de consultation pour diminution des MAF est disponible dans deux études rétrospectives. Il est de 3,2 % (77/2374) dans l'étude de Holm Tveit et al. et de 0,37 % (33/8821) dans l'étude de Turner et al. [148,150]. Ainsi, il semble nécessaire de vérifier dès que possible la présence d'une activité cardiaque fœtale afin de proposer la prise en charge la plus adaptée à la situation.

Enregistrement du rythme cardiaque fœtal. Il n'existe pas de données comparatives évaluant l'impact sur la morbi-mortalité périnatale d'un enregistrement du rythme cardiaque fœtal (RCF) versus pas d'enregistrement dans une population de femmes consultant pour diminution des MAF. En effet, dans les études évaluant l'impact d'une prise en charge spécifique en cas de diminution des MAF, l'enregistrement du RCF est systématique, y compris dans le groupe contrôle (*standard care*) [143,144,146].

À l'admission, le RCF peut présenter des anomalies évocatrices d'hypoxie chronique ou de lésions préexistantes pouvant être en lien avec la diminution des MAF [152]. Levy et al. rapportent un taux de césariennes en urgence réalisées pour anomalies du rythme cardiaque fœtal plus important dans le groupe diminution des MAF que dans le groupe sans diminution des MAF (4,9 vs 2,9 %, $p < 0,001$) [151].

En cas de RCF normal et l'absence de perception de MAF durant l'examen, le groupe d'experts propose de compléter le bilan par une échographie.

Intérêt de l'échographie obstétricale. Il n'existe pas de données comparatives, ni essais randomisés ni études rétrospectives, évaluant le bénéfice sur la morbi-mortalité périnatale de la réalisation d'une échographie obstétricale versus l'absence d'échographie dans une population de femmes consultant pour une diminution des mouvements actifs fœtaux [143,153]. En effet, Hayes et al., dans leur méta-analyse publiée en 2022, ne pouvaient

pas évaluer le bénéfice à la réalisation d'une échographie en raison d'une littérature peu abondante et très hétérogène [143].

Il existe cependant des études comparatives qui évaluent le bénéfice d'un ensemble d'interventions incluant de manière variable la réalisation d'un enregistrement du rythme cardiaque fœtal, d'une échographie et d'un déclenchement du travail, parfois en association avec une sensibilisation des femmes à la nécessité de consulter en cas de diminution des mouvements actifs fœtaux [144,146,154,155]. Il n'est pas possible, dans ce type d'étude, d'évaluer précisément le bénéfice seul de l'échographie obstétricale. Cependant, on constate qu'une échographie obstétricale est réalisée très fréquemment dans la plupart des études (94 % et 100 % dans les études de Holm Tveit et al. et Heazell et al., respectivement) [146,154]. Il existe également une étude rétrospective de type ici-ailleurs comparant le bénéfice d'une échographie obstétricale systématique *versus* une échographie obstétricale ciblée (réalisée en cas de suspicion d'oligoamnios ou de retard de croissance intra-utérin) dans une population de femmes signalant une diminution des mouvements fœtaux [155]. Dans cette étude incluant 579 femmes, il y avait 77 % d'échographie dans le groupe « systématique » et 6 % d'échographie dans le groupe « sur indication ». Il y avait une mort fœtale (délai non précisé) dans chaque groupe, survenue à chaque fois chez une patiente n'ayant pas eu d'échographie lors de la consultation. L'effectif de cette étude, ainsi que le nombre d'évènements, est trop faible pour pouvoir conclure quant à la stratégie à privilégier. L'étude de Turner et al. est une étude comparative qui évalue l'apport de l'échographie dans une population de femmes présentant une diminution des mouvements actifs fœtaux *versus* des femmes sans diminution des mouvements actifs fœtaux [147]. Cette étude n'est pas pertinente puisqu'elle compare deux populations différentes et ne permet pas une évaluation du bénéfice de l'intervention qu'est l'échographie. Cependant, elle fournit des informations sur la rentabilité de l'échographie en cas de diminution des mouvements fœtaux. En effet, dans cette cohorte de 1466 cas, l'échographie permettait de dépister dans 1,1 % des cas (16/1466) un oligoamnios (grande citerne < 2 cm) et dans 3,1 % des cas (46/1466) un retard de croissance (poids fœtal estimé inférieur au 10^e percentile). Ce dernier résultat est difficile d'interprétation car il n'y avait pas d'information sur la réalisation d'une échographie au troisième trimestre comme c'est le cas en France. Il est donc possible qu'une proportion de ces retards de croissance dépistés tardivement dans cette étude aient pu être déjà identifiés dans le cadre de notre politique de dépistage échographique en France.

Le bénéfice à la réalisation du profil biophysique, aussi appelé score de Manning (comprenant l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal, l'évaluation de la quantité de liquide amniotique et la présence de mouvements fœtaux) n'a pas été évalué dans une population de femmes présentant une diminution des MAF. Cet examen n'est actuellement pas recommandé par le CNGOF dans les surveillances des grossesses à risque (grossesse prolongée et de retard de croissance intra-utérin). N'ayant aucun argument permettant d'établir un bénéfice de ce score sur le devenir périnatal, le groupe d'experts a décidé de proposer de ne pas le réaliser en cas de diminution des MAF.

Au total, les données de la littérature ne permettent pas de juger de l'intérêt d'une échographie en cas de diminution des MAF, ni de son contenu. Une échographie peut cependant être utile pour authentifier la présence ou l'absence de MAF, mais peut aussi participer à la recherche d'une pathologie sous-jacente. Le bilan échographique peut inclure une estimation du poids fœtal et de la quantité de liquide amniotique, ainsi que le dépistage d'une anémie fœtale.

Dépistage d'une anémie fœtale. Il n'existe pas de données comparatives évaluant le bénéfice sur la morbi-mortalité périnatale de la réalisation d'un dépistage systématique d'une anémie

fœtale (qu'elle soit liée ou non à une hémorragie fœto-maternelle) en cas de consultation pour une diminution des MAF. Dans l'étude de cohorte de Turner et al. regroupant 1466 cas de femmes présentant une diminution des MAF, la réalisation d'une échographie obstétricale systématique permettait de suspecter une anémie fœtale (vitesse systolique dans l'artère cérébrale moyenne [Vmax] augmentée [$> 1,5$ MoM]) dans seulement 0,3 % des cas (5/1466). Il n'y avait toutefois pas de données concernant l'issue obstétricale et notamment la confirmation de l'anémie fœtale ou la présence d'anomalies associées comme, par exemple, des anomalies du rythme cardiaque fœtal [147]. Cependant, la diminution des MAF est un signe pouvant être retrouvé dans les situations d'anémie fœtale dans 40 à 50 % des cas. En effet, dans deux études avec des très faibles effectifs portant sur l'anémie fœtale, celle-ci avait été diagnostiquée suite à une consultation pour diminution des MAF dans 2 cas sur 4 (50 %) dans l'étude de Beneventi et al. et dans 12 cas sur 28 (43 %) dans l'étude de Bellussi et al. [156,157]. Ainsi, il n'y a pas d'indication à rechercher systématiquement une anémie fœtale, ni par la mesure de la Vmax ni par la réalisation d'un test de Kleihauer, mais il est indispensable de rechercher des situations à risque d'anémie fœtale (allo-immunisation, traumatisme abdominal...) afin de proposer des examens complémentaires ciblés et adaptés selon le contexte et en fonction des ressources locales.

5.2.6 Surveillance post consultation. Il n'existe aucune donnée dans la littérature évaluant l'intérêt de mettre en place une surveillance particulière, en ambulatoire ou en hospitalisation, en l'absence d'anomalie lors de l'évaluation. Le groupe d'experts propose de ne pas instaurer une surveillance systématique au décours de cette consultation.

Il n'existe pas d'études comparatives évaluant l'intérêt du déclenchement systématique comparativement à l'expectative en cas de diminution des MAF pour réduire le risque de mort fœtale. Il n'y a pas d'indication médicale de déclenchement mais il peut se discuter en fonction de l'âge gestationnel et du contexte.

6. Champ 4 – Bilan en cas de mort fœtale (Tableaux S1–S25)

6.1. Dans quelles circonstances faut-il réaliser un bilan d'hémostase lors du diagnostic de mort fœtale ?

Proposition 4.1 – Il est proposé de réaliser un bilan d'hémostase (numération plaquettaire, TP, TCA et un dosage du fibrinogène plasmatique) lors du diagnostic de mort fœtale dans les contextes d'hématome rétroplacentaire, de pathologie hypertensive ou de sepsis afin de rechercher une coagulation intravasculaire disséminée.

Avis d'experts

Depuis les années 1950, le syndrome de mort fœtale (*the fetal death syndrome* ou *fetal demise syndrome*) a été décrit comme une association d'une mort fœtale avec « rétention prolongée » et troubles de l'hémostase et repris par la suite dans les publications à partir de 1985 [158]. Il existe peu de publications qui se sont intéressées à la survenue de troubles de l'hémostase dans le contexte de mort fœtale. Ces publications sont de faible qualité et principalement des cohortes rétrospectives.

Une première série irlandaise de 41 femmes ayant présenté une mort fœtale après 20 SA (1986–1991) avait été publiée en 1993 [159]. Toutes les femmes avaient bénéficié lors de leur admission d'une numération plaquettaire, d'un temps de céphaline kaolin, d'un temps de thrombine et d'un temps de prothrombine. Ces résultats étaient comparés à ceux de 27 femmes au 3^e trimestre

d'une grossesse sans complication. Les résultats qui différaient statistiquement entre les deux groupes étaient la numération plaquettaire significativement plus élevée en cas de mort fœtale (247 ± 96 G/L vs 176 ± 56 G/L). Un seul cas d'anomalie de l'hémostase non sévère, était rapporté dans le cas d'une grossesse gémellaire après quatre semaines de rétention de fœtus décédé (Avis d'experts) [159].

Une étude de cohorte américaine rétrospective de 238 femmes ayant présenté une mort fœtale après 24 SA entre 1984 et 1994 a cherché à déterminer quels étaient les facteurs associés à la survenue d'anomalies de l'hémostase [160]. Les anomalies de l'hémostase étaient définies par un score selon les résultats de la numération plaquettaire, du temps de prothrombine, du temps de thromboplastine partielle et du taux de fibrinogène, un score anormal étant défini ≥ 4 . Parmi les 83 femmes ayant bénéficié d'un bilan d'hémostase dans les 24 heures suivant l'accouchement, 19 (10,4 %) présentaient un score ≥ 4 . Les anomalies de l'hémostase étaient significativement plus fréquentes en cas d'hématome rétroplacentaire ($p < 0,001$) et de rupture utérine ($p < 0,05$). Plus précisément, parmi les 14 femmes ayant présenté une mort fœtale dans le contexte d'un hématome rétroplacentaire seul, 7 (50 %) présentaient un score ≥ 4 , parmi les 6 femmes ayant présenté un hématome rétroplacentaire dans le contexte de troubles hypertensifs, 5 (83,3 %) présentaient un score ≥ 4 . Seulement 4 (3,2 %) femmes présentaient un score ≥ 4 parmi les 124 femmes ayant présenté une mort fœtale sans contexte clinique particulier. Les issues de ces femmes n'étaient pas précisées dans cette publication. Cette étude présente comme limite l'utilisation d'un score non validé et dont on ne connaît pas l'impact clinique.

Une publication en 2009 a rapporté une étude transversale ayant comparé les concentrations plasmatiques de paramètres de l'hémostase chez 71 femmes ayant une grossesse normale avec ces mêmes paramètres chez 65 femmes ayant présenté une mort fœtale sans coagulation intravasculaire disséminée [CIVD] [161]. Cette étude mettait en évidence des différences significatives avec des concentrations supérieures en complexes d'anti-thrombine III, en sCD40L (marqueur d'activation plaquettaire), en index de génération de thrombine et ce d'autant plus que la mort fœtale était associée à une pré-éclampsie et/ou un hématome rétroplacentaire.

En 2018, une publication a rapporté une étude monocentrique rétrospective autrichienne ($n = 91$ femmes, 2003 à 2017) dont l'objectif était d'évaluer l'association entre le grade de macération fœtale (4 grades) et le risque de CIVD [162]. Dans 38 (41,8 %) des cas, la mort fœtale était attribuée à une cause placentaire et dans 11 (12,1 %) la cause était inconnue selon la classification Tulip. Une CIVD (score d'Erez ≥ 26) était retrouvée chez 6 (6,6 %) femmes. Il n'était pas retrouvé d'association ni de corrélation entre le grade de macération fœtale et des anomalies des paramètres maternels d'hémostase (numération plaquettaire, taux de prothrombine, fibrinogène).

Les anomalies de l'hémostase survenant en contexte obstétrical ont été peu étudiées. Une cohorte rétrospective sur 151 678 naissances a analysé 49 cas de CIVD sur 30 ans. Les causes de CIVD étaient l'hématome rétroplacentaire (37 %), l'hémorragie du post-partum (29 %), la pré-éclampsie/HELLP syndrome (14 %), le SHAG (8 %), le sepsis (6 %) et l'embolie amniotique (6 %). Aucun cas de CIVD lié à une mort fœtale en dehors de ces contextes n'a été mis en évidence dans cette étude [163].

Au total, en dehors des situations d'hématome rétroplacentaire, de pathologies hypertensives ou de sepsis, la prévalence des troubles de l'hémostase semble faible en cas de mort fœtale et non corrélée au grade de macération fœtale. Il n'y a pas de données dans la littérature permettant de se positionner sur la réalisation d'un bilan d'hémostase systématique.

6.2. Bilan étiologique de la mort fœtale (Suppl Fig. S2)

6.2.1. Éléments de l'interrogatoire et de l'examen physique

Proposition 4.2.1 – En cas de mort fœtale, il est proposé qu'un interrogatoire systématique associé à un examen physique soit conduit afin d'orienter le bilan étiologique.

Avis d'experts

Une analyse secondaire d'une cohorte multicentrique en population menée entre 2006 et 2008 (59 hôpitaux américains) a inclus 512 femmes ayant présenté une mort fœtale ou per-partum après 20 semaines d'aménorrhée [164]. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'utilité de différents examens cliniques et paracliniques pour définir la cause de la mort fœtale ou per-partum. L'interrogatoire reprenait l'histoire sociale, l'histoire reproductive, le suivi de grossesse et les complications éventuelles, les données psychosociales, les antécédents personnels et familiaux, la consommation de toxiques et les ressentis vis-à-vis de la grossesse. La cause de la mort fœtale ou per-partum était déterminée selon la classification INCODE (*the initial causes of fetal death instrument*). Parmi les 303 femmes pour lesquelles une cause possible ou probable était retrouvée, les causes rapportées de morts fœtales étaient les suivantes : complications obstétricales (14,8 %), anomalies placentaires (26,1 %), anomalies génétiques/malformatives (15,5 %), infections (10,1 %), anomalies funiculaires (10,8 %), troubles hypertensifs (9,4 %), complications maternelles médicales (8,7 %) [165]. Cette publication propose d'orienter les examens paracliniques selon les éléments retrouvés à l'interrogatoire, à l'examen clinique et à l'examen échographique. Par exemple, en cas de retard de croissance intra-utérin ou d'histoire clinique de troubles hypertensifs, les examens utiles étaient l'examen cytogénétique, la recherche d'anticorps antiphospholipides, et la recherche d'hémorragie fœto-maternelle.

En 2014, la Haute Autorité de santé (HAS) a publié un « Protocole type d'examen autopsique fœtal ou néonatal » [9].

Au total, un interrogatoire systématique associé à un examen physique peut orienter vers la cause de la mort fœtale et proposer les examens paracliniques les plus pertinents. Une proposition d'interrogatoire et d'examen clinique à réaliser figure en annexe (Suppl Fig. S2).

6.2.2. Quelle est la place de l'examen échographique au moment du diagnostic de mort fœtale ?

Proposition 4.2.2 – Lors du diagnostic de mort fœtale, il est proposé de réaliser un examen échographique qui peut se limiter à la vérification de la présentation fœtale, de la quantité de liquide amniotique, de la localisation placentaire et à la recherche d'un hématome rétroplacentaire.

Avis d'experts

La littérature ne fournit pas d'étude permettant d'analyser l'apport de la réalisation d'une échographie fœtale au décours d'un diagnostic de mort fœtale pour en déterminer la cause.

Au décours de l'annonce, le couple est dans un état de sidération et l'examen échographique autre que celui servant purement au diagnostic et à la prise en charge obstétricale peut être vécu douloureusement.

Après information des parents sur l'intérêt de l'examen, l'examen échographique fœtal réalisé après l'annonce du diagnostic aurait comme apport (1) de déterminer la présentation fœtale pour l'accouchement ; (2) de réaliser un examen placentaire, qui oriente parfois vers la cause (hématome rétroplacentaire) mais qui permet aussi d'éliminer un placenta bas inséré si cette information n'était pas disponible dans le dossier ;

(3) d'évaluer la quantité de liquide amniotique orientant vers une rupture des membranes ou une insuffisance placentaire.

La réalisation de Doppler utérins ne semble pas être utile dans cette situation.

6.2.3. Bilan génétique

Q4.2.3.1 – En cas de mort fœtale, la réalisation d'un bilan génétique permet-elle de contribuer à en déterminer la cause ?

Recommandation 4.3.2.1 – En cas de mort fœtale, il est recommandé de proposer un bilan génétique fœtal afin de contribuer à en déterminer la cause.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Introduction :

Le bilan génétique fœtal peut consister en un caryotype, une analyse chromosomique par puces à ADN (ACPA), une analyse de l'exome, voire un séquençage complet du génome. Ces analyses génétiques peuvent être réalisées après prélèvement invasif en anténatal de type amniocentèse, biopsie de trophoblaste ou ponction de sang fœtal, ou encore en postnatal sur tissus fœtaux de type placenta, cordon, muscle, péricarde, cartilage, peau...

Une information sur la nature du bilan et le recueil des consentements doit avoir lieu avant tout examen génétique. En cas d'exome ou de séquençage complet du génome, cette consultation devra être préférentiellement réalisée par un généticien ou un conseiller en génétique.

Argumentaire :

Plusieurs études de cohorte ont évalué l'intérêt de réaliser un bilan cytogénétique pour trouver une étiologie à la mort fœtale.

Une étude de cohorte hollandaise multicentrique conduite entre 2002 et 2006 a inclus 750 cas de morts fœtales après 20 semaines d'aménorrhée (morts fœtales per-partum exclues) dont 508 avaient bénéficié d'une analyse cytogénétique avant ou après le diagnostic [166]. Ces analyses étaient réalisées après prélèvements invasifs (amniocentèse ou biopsie de trophoblaste) ou prélèvements postnataux (sang, fascia lata, péricarde, cartilage ou peau) ou prélèvements de cordon ombilical ou de placenta. Dans la plupart des cas (nombre non précisé par les auteurs), les analyses chromosomiques étaient réalisées après culture de fibroblastes. Dans certains cas (nombre non précisé par les auteurs), des analyses cytogénétiques moléculaires supplémentaires étaient réalisées. L'examen était défini comme étant utile ou contributif si « il établissait la cause de la mort » (un résultat anormal qui explique une cause) ou si « il excluait la cause de la mort » (un résultat qui exclut une cause du décès qui aurait été supposée compte tenu de l'histoire clinique de la grossesse). L'âge gestationnel médian au diagnostic de la mort fœtale était de 31 semaines et 4 jours (20–42 semaines et 1 jour). Un résultat était obtenu avec succès dans 246 (48,4 %) des cas, ce taux de succès était de 100 % en cas de prélèvement avant le diagnostic de mort fœtale ($n = 74$, indications de ces prélèvements non précisées). Parmi les 246 cas avec succès des analyses cytogénétiques, une anomalie chromosomique était retrouvée dans 13 % (IC95 % : 9,1–17,9). Dans 18,7 % des cas, l'analyse cytogénétique était utile pour déterminer la cause du décès (selon la classification Tulip). Dans 21 (2,8 %) cas, l'analyse cytogénétique permettait d'établir la cause du décès et dans 54 (7,2 %) cas, elle permettait de l'exclure.

Une série suédoise monocentrique de 481 cas consécutifs de morts fœtales après 22 SA et de morts en per-partum (2008–2012) a été rapportée en 2014 [167]. Les analyses génétiques étaient réalisées sur villosités chorales, liquide amniotique, tissu fœtal ou sang fœtal. Dans 391 (81,3 %) des cas, les résultats étaient obtenus

par un caryotype. En cas d'échec de culture, une PCR quantitative (QF-PCR) permettait de donner un résultat dans 86 (17,9 %) des cas. Dans 4 (0,8 %) cas, caryotype et QF-PCR n'avaient pu donner de résultat. Une ACPA avait été réalisée pour 90 cas pour lesquels aucune anomalie en caryotype ou QF-PCR n'avait été retrouvée. Des anomalies chromosomiques étaient mises en évidence pour 36 (7,5 %) des morts fœtales.

Dans une cohorte rétrospective monocentrique américaine d'échantillons analysés par ACPA, entre 2004 et 2011, 300 échantillons (liquide amniotique, villosités chorales, sang fœtal) étaient recueillis après morts fœtales après 20 SA, et 29 (9,7 %) des échantillons présentaient des anomalies cliniquement significatives [168].

Une étude de cohorte rétrospective monocentrique canadienne a rapporté les performances d'une stratégie d'analyses génétiques en deux temps en cas de fausses couches, morts fœtales et morts périnatales : QF-PCR suivie d'une ACPA en cas de résultat normal [169]. Entre 2011 et 2014, les échantillons recueillis à partir de la peau, du cordon ombilical, du cartilage et de produits de conception étaient analysés selon ce protocole. Parmi les 1086 échantillons analysés, 1071 (98,6 %) ont pu aboutir à des résultats informatifs. Parmi ces 1071 échantillons, 330 (30,8 %) présentaient des anomalies (trisomies, triploïdies, monosomie X, anomalies de nombres de gonosomes, anomalies molaires, anomalies du nombre de variants, délétions). Lorsque l'âge gestationnel était connu ($n = 940$) : au 2^e trimestre (12–28 SA), les anomalies étaient constatées dans 18,5 % (105/569) des cas ; et au 3^e trimestre (> 28 SA), les anomalies étaient constatées dans 7,2 % (11/152) des cas.

Une étude de cohorte réalisée dans 59 hôpitaux américains entre 2006 et 2008 a inclus 512 cas de morts fœtales (mort-nés avec score d'Apgar à 0 à 1 et 5 minutes après 20 semaines et morts fœtales de 18 ou 19 semaines basées sur des critères incertains) [164]. Les analyses génétiques consistaient en un caryotype et/ou une ACPA. Dans 11,9 % des cas (IC95 % : 9,1–15,3), une anomalie a été identifiée.

Au total, la réalisation d'un bilan génétique fœtal contribue à identifier une anomalie génétique dans 7,2 à 18,5 % des cas de morts fœtales et celui-ci est évalué utile pour déterminer la cause du décès dans 18,7 % des cas. Ceci justifie une recommandation forte en faveur de la réalisation de ce bilan génétique en cas de mort fœtale lorsque la cause est incertaine, bien que la qualité de la preuve soit basse du fait de l'impossibilité d'avoir un essai randomisé sur la question d'un bilan étiologique.

Q4.2.3.2 – En cas de mort fœtale, la réalisation d'une analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) en comparaison au caryotype conventionnel permet-elle d'identifier plus fréquemment une anomalie potentiellement causale ?

Recommandation 4.2.3.2 – En cas de mort fœtale, il est recommandé de réaliser une analyse chromosomique par puce à ADN plutôt qu'un caryotype conventionnel afin d'identifier plus fréquemment une anomalie potentiellement causale.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

Introduction :

Depuis 2012, l'analyse chromosomique sur puce à ADN (ACPA) a démontré sa capacité à détecter plus d'anomalies cliniquement significatives que le caryotype en anténatal [170]. Dans une étude multicentrique américaine ayant analysé des échantillons prélevés en prénatal (liquide amniotique ou villosités chorales) chez 4406 femmes, l'ACPA permettait d'identifier des anomalies cliniquement significatives (microdélétion ou duplication) dans 2,5 % des cas avec un caryotype normal (96/3822) et était aussi

efficace que le caryotype pour détecter les aneuploïdies et les réarrangements déséquilibrés. L'ACPA ne permettait cependant pas d'identifier les translocations équilibrées et les triploïdies.

Argumentaire :

Dans le contexte de la mort fœtale, une étude américaine a rapporté la comparaison de l'ACPA au caryotype dans la détection d'anomalie génétique dans une série de 532 morts fœtales dont 443 morts antepartum [171]. Les analyses étaient réalisées sur tissus fœtaux et placentaires (29,7 %), tissus fœtaux seulement (58,1 %) ou tissus placentaires seulement (12,0 %) (1 seul cas de tissu de nature indéterminée). Parmi les 443 cas de morts fœtales, cette étude montrait une proportion plus fréquente de résultats obtenus par l'ACPA en comparaison au caryotype (86,9 % vs 67,3 %, $p < 0,001$) et une détection plus fréquente d'anomalies génétiques (aneuploïdies ou anomalies pathogènes ou probablement pathogènes du nombre de copies) par l'ACPA en comparaison du caryotype (8,8 % vs 6,5 %, $p = 0,02$).

Une méta-analyse publiée en 2019 a inclus sept études ($n = 1443$ morts fœtales après 20 SA) et a montré que l'implémentation de l'ACPA dans la stratégie de prise en charge des morts fœtales a permis d'augmenter les taux de succès des analyses (90 % vs 75 %) [10]. Parmi les 903 cas de morts fœtales avec caryotype normal ou échec de caryotype, l'ACPA permettait de mettre en évidence des anomalies pathogènes ou probablement pathogènes du nombre de copies dans 4 % (IC95 % : 3–5 %) des cas et des variants de signification indéterminée dans 8 % (IC95 % : 4–17 %) des cas. Les conditions et les types de prélèvements réalisés pour recueillir les échantillons analysés n'étaient pas précisés dans toutes les études incluses (si précisés : liquide amniotique ou villosités choriales prélevés avant le déclenchement, ou prélèvements de peau, placenta et/ou cordon ombilical en post-abortum).

Au total, l'ACPA en comparaison au caryotype utilise l'ADN et ne nécessite pas de culture cellulaire donc pas de cellules vivantes. Il y a donc moins d'échec de la technique par rapport au caryotype, notamment en cas d'échantillon macéré. D'autre part, la résolution de l'ACPA permet l'identification d'anomalies non visibles au caryotype. Ainsi il y a plus de résultats rendus par l'utilisation de l'ACPA. Une FISH ou une QF-PCR peuvent être réalisées en amont afin d'éliminer une contamination maternelle ou de détecter une aneuploïdie.

Q4.2.3.3 – Quel type de prélèvement à visée génétique est à privilégier en cas de mort fœtale ?

Proposition 4.2.3.3 – En cas de mort fœtale, il est proposé de privilégier un prélèvement postnatal à visée génétique sur la face fœtale placentaire.

Avis d'experts

Introduction :

Jusque dans les années 2010, les pratiques étaient en faveur d'un prélèvement invasif prénatal (amniocentèse ou biopsie de trophoblaste) plutôt qu'un prélèvement postnatal car les analyses cytogénétiques consistaient le plus souvent en un caryotype. Le caryotype dépendant d'une culture cellulaire, les échecs de culture étaient plus fréquents en cas de prélèvement postnatal [166].

L'analyse chromosomique par puce à ADN (ACPA) étant recommandée, l'objectif du prélèvement est de permettre une extraction d'ADN. Plusieurs études ont donc évalué le risque d'échec de cette technique en fonction du type de prélèvement réalisé.

Argumentaire :

Une étude de cohorte rétrospective espagnole (2011–2017) a inclus 136 cas de morts fœtales après 22 SA [172]. Les taux de succès des analyses cytogénétiques étaient comparés selon le type d'analyse réalisée (caryotype, QF-PCR et ACPA) et selon le type d'échantillon analysé (liquide amniotique, sang fœtal, placenta,

peau). Parmi les 98 cas de morts fœtales pour lesquels un caryotype était réalisé, les taux de succès des analyses étaient variables selon l'échantillon analysé (de 6,3 % de succès pour le sang fœtal à 78 % pour le placenta et 93 % pour le liquide amniotique). Parmi les 38 cas ayant bénéficié d'une ACPA, le taux de succès était de 100 % quel que soit l'échantillon analysé.

Une étude de cohorte hollandaise (2010–2012) a rapporté l'étude de 417 échantillons recueillis après une mort fœtale pour analyses par caryotype, QF-PCR et/ou ACPA [173]. Devant des taux d'échecs plus élevés en cas de prélèvement de liquide amniotique par contamination des échantillons, cette équipe rapportait un changement de stratégie en 2011 en demandant aux gynécologues-obstétriciens de prélever des échantillons de tissus fœtaux (peau, placenta et/ou cordon ombilical) pour QF-PCR et ACPA. Un seul cas d'échec d'ACPA est décrit parmi les 168 échantillons reçus pour ACPA.

Dans la plus large étude de cohorte multicentrique ayant comparé le caryotype à l'ACPA après morts fœtales ($n = 532$), les analyses étaient réalisées sur tissus fœtaux et placentaires (29,7 %), tissus fœtaux seulement (58,1 %) ou tissus placentaires seulement (12,0 %) (1 seul cas de tissu de nature indéterminée) [171]. Si l'ADN placentaire n'était pas disponible, le cordon ombilical, du tissu musculaire ou hépatique étaient utilisés (19,9 %). Parmi les 443 cas de morts fœtales antepartum, cette étude non comparative montrait un taux de succès de l'ACPA de 86,9 % sur ces échantillons recueillis en postnatal sans précision selon le type d'échantillon recueilli.

Au total, compte tenu des données récentes disponibles concernant les taux de succès très élevés (entre 87 et 100 %) pour l'ACPA, quel que soit l'échantillon recueilli (placenta ou tissu fœtal), et la plus grande simplicité à recueillir un échantillon en postnatal en comparaison du prélèvement invasif avant déclenchement, il est proposé de réaliser un prélèvement postnatal sur face fœtale placentaire en cas de mort fœtale (Suppl Fig. S3).

Au cas par cas, en fonction de chaque situation (par exemple en cas de récurrence) et des ressources locales, on pourra proposer en adjonction une amniocentèse et/ou un prélèvement tissulaire fœtal réalisé lors de l'examen fœtopathologique afin de permettre d'augmenter les chances de succès des prélèvements.

6.2.4. Bilan de thrombophilie

Q4.2.4 – En cas de mort fœtale, la réalisation d'un bilan de thrombophilie permet-il de contribuer à en déterminer la cause ?

Proposition 4.2.4 – Il est proposé de rechercher des anticorps antiphospholipides en cas de mort fœtale. La recherche de thrombophilies constitutionnelles classiques doit être réservée aux cas des femmes présentant des antécédents personnels ou familiaux d'événements thromboemboliques.

Avis d'experts

Argumentaire :

Il faut distinguer les thrombophilies constitutionnelles classiques ou héréditaires telles que les déficits en antithrombine, en protéine C, en protéine S (thrombophilies rares à fort risque thrombogène), et les mutations 20210 A du gène de la prothrombine et du facteur V Leiden (thrombophilies fréquentes à faible risque thrombogène), des thrombophilies acquises (syndrome des antiphospholipides).

Thrombophilies constitutionnelles classiques ou héréditaires. Les prévalences des thrombophilies constitutionnelles classiques ou héréditaires sont évaluées jusqu'à 15 % dans la population caucasienne [174]. Les femmes présentant ces thrombophilies constitutionnelles classiques ou héréditaires sont plus à risque d'événements thromboemboliques [175]. Néanmoins, les données

concernant l'association entre thrombophilies héréditaires et mort fœtale sont contradictoires.

Une analyse secondaire d'une étude cas-témoins conduite entre mars 2006 et septembre 2008 dans 59 centres américains a cherché à évaluer l'association entre thrombophilies et pertes fœtales [176]. Les thrombophilies étaient recherchées à la discrétion du clinicien (488 cas de morts fœtales après 20 SA et périnatales ; 1342 témoins avec naissances vivantes). En cas de recherche, les polymorphismes suivants étaient génotypés : facteur V Leiden, rs6025 ; prothrombine G20210A, rs1799963 ; méthylène tétrahydrofolate reductase [MTHFR] C677T, rs1801133 ; MTHFR A1298C, rs1801131. Dans cette étude, la classification utilisée était le système INCODE (*initial causes of fetal death*). Cette étude rapportait une différence significative pour la mutation homozygote du facteur V avec cependant un très large intervalle de confiance tenu de la très faible prévalence des morts fœtales dans chaque groupe (2/488 ; 0,4 % vs 1/1380 ; 0,0046 % OR : 87,4 ; IC95 % : 7,88–970,92). Les deux cas de morts fœtales rapportés étaient des cas survenus à terme avec fœtus ne présentant pas de retard de croissance et sans insuffisance placentaire. Par ailleurs, il n'était pas retrouvé de surrisque avec les autres thrombophilies recherchées.

Une revue systématique et méta-analyse (10 études de cohortes prospectives) avait pour objectif d'estimer le risque de complications obstétricales d'origine placentaire (pertes fœtales incluant les fausses couches avant 20 SA et les morts fœtales après 20 SA, pré-éclampsie, fœtus petit pour l'âge gestationnel et hématome rétroplacentaire) en cas de mutations du facteur V Leiden ou du gène de la prothrombine [177]. La méta-analyse sur les sept études ($n = 16\,959$) rapportant des informations sur les pertes fœtales (précoces ou tardives, sans distinction rapportée dans cette publication) retrouvait un *odds ratio* de 1,52 (IC95 % : 1,06–2,19) en cas de mutation du facteur V Leiden (hétérozygote ou homozygote et avec une prévalence de 4,7 %). Le risque absolu de pertes fœtales en cas de mutation du facteur V Leiden était de 4,2 % et de 3,2 % en l'absence de mutation. Une hétérogénéité importante était rapportée dans cette méta-analyse en rapport probablement avec les définitions différentes de pertes fœtales selon les études, les populations étudiées, la parité, et les issues évaluées. L'hétérogénéité était surtout marquée pour la définition de la perte fœtale avec l'inclusion de fausse couche du premier trimestre et de mort fœtale dans cinq études sur sept. En excluant les deux études qui évaluaient soit les fausses couches du premier trimestre seules ou les morts fœtales seules, l'*odds ratio* pour les cinq études n'était plus significatif (OR : 1,34, IC95 % : 0,90–1,98). La méta-analyse des quatre études disponibles sur la mutation du gène de la prothrombine estimait un *odds ratio* à 1,13 (IC95 % : 0,64–2,01). Il n'était pas retrouvé d'association entre ces thrombophilies héréditaires et la pré-éclampsie ou le fœtus de petit poids.

Une méta-analyse (88 études cas-témoins et 1 étude de cohorte, $n = 30\,254$) s'est récemment intéressée à l'association entre thrombophilies héréditaires et pertes fœtales récidivantes [178]. Les pertes fœtales récidivantes incluaient les fausses couches avant 13 SA et les pertes dites tardives après 13 SA. S'agissant de la méta-analyse des neuf études s'intéressant à l'association entre mutation du facteur V Leiden et pertes fœtales tardives récidivantes, l'*odds ratio* était de 5,07 (IC95 % : 2,22–11,57, I^2 81 %). Pour les cinq études concernant l'association entre mutation du gène de la prothrombine et pertes fœtales tardives récidivantes, l'*odds ratio* était de 3,21 (IC95 % : 1,53–6,76, I^2 0 %). Il n'était pas retrouvé d'association significative entre déficit en antithrombine ou déficit en protéine C et pertes fœtales tardives récidivantes et une seule étude estimait un *odds ratio* à 22,0 (IC95 % : 2,95–164,05) pour le risque de pertes fœtales tardives récidivantes en cas de déficit en protéine S. Les principales limites

de cette méta-analyse étaient une grande hétérogénéité entre les études incluses et une partie seulement des études prenant en compte les facteurs confondants.

Enfin, les résultats de la littérature ne sont pas en faveur de l'efficacité d'un traitement anticoagulant par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) pour prévenir le risque de récurrence de mort fœtale en cas de thrombophilie héréditaire.

Une méta-analyse a inclus huit études randomisées ($n = 483$) comparant un traitement par HBPM versus l'absence de traitement par HBPM chez les femmes présentant une thrombophilie héréditaire et un antécédent de perte fœtale [179]. Cette méta-analyse ne retrouvait pas de différence en termes de naissance vivante (RR : 0,81, IC95 % : 0,55–1,19).

Une étude randomisée contrôlée ouverte multicentrique récente ($n = 326$) n'a pas mis en évidence de bénéfice à un traitement par héparine de bas poids moléculaire en comparaison des soins standards sans héparinothérapie chez des femmes ayant des antécédents de pertes fœtales à répétition (au moins deux pertes fœtales de type fausses couches ou morts fœtales) et une thrombophilie héréditaire (mutation du facteur V, mutation du gène de la prothrombine, déficit en antithrombine, déficit en protéine C ou S) [180].

Au total, les thrombophilies héréditaires concernent jusqu'à 15 % de la population. La littérature sur le sujet est d'un niveau de preuve bas et rapporte des résultats contradictoires sans lien causal évident entre thrombophilies constitutionnelles classiques et mort fœtale. De plus, il n'existe pas de preuve du bénéfice d'un traitement antiagrégant ou anticoagulant pour prévenir une récurrence de perte fœtale. Dans ce contexte, il n'existe pas assez de preuves pour proposer la recherche systématique de thrombophilies constitutionnelles classiques ou héréditaires en cas de mort fœtale. Cette recherche doit être réservée aux femmes présentant des antécédents personnels ou familiaux d'événements thromboemboliques.

Syndrome des antiphospholipides. Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est la plus fréquente des thrombophilies acquises.

Définition. Le SAPL est défini par un critère clinique tel qu'un antécédent de thrombose veineuse ou artérielle et/ou une perte fœtale et un critère biologique avec la présence d'anticorps (Ac) antiphospholipides (Ac anticardiolipines, Ac anti-bêta2GP1 et/ou anticoagulants circulants lupiques). La présence d'un Ac antiphospholipides doit être confirmée par un second dosage au minimum 12 semaines plus tard.

Prévalence de la mort fœtale en cas de SAPL et utilité de la recherche d'Ac antiphospholipides en cas de mort fœtale. Le registre européen Euro-Phospholipid Project Group, cohorte observationnelle menée à partir de 1999 dans 13 pays européens pendant dix ans et ayant inclus 1000 patientes sur dix années, retrouvait un taux de mort fœtale après 10 semaines d'aménorrhée de 4,8 % chez les patientes avec un Ac antiphospholipides [181].

Une étude de cohorte réalisée dans 59 hôpitaux américains entre 2006 et 2008 a inclus 512 cas de morts fœtales (mort-nés avec score d'Apgar à 0 à 1 et 5 minutes après 20 semaines et morts fœtales de 18 ou 19 semaines basées sur des critères incertains) [164]. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'utilité d'un examen pour déterminer la cause de la mort fœtale. Parmi les femmes incluses, 465 ont bénéficié systématiquement d'un prélèvement sanguin comprenant notamment une recherche d'Ac antiphospholipides (Ac anticardiolipines et Ac anti-bêta2GP1). Un examen était défini comme utile lorsqu'il permettait d'établir une cause possible ou probable de la mort fœtale ou lorsqu'il permettait d'exclure une cause suspectée sur un scénario clinique. L'utilité de la recherche d'Ac antiphospholipides était évaluée à 11,1 % (IC95 % : 8,4–14,4 %). Cette utilité était évaluée à 32,1 %

(IC95 % : 18,7–51,4 %) en cas de retard de croissance intra-utérin estimé et à 28,0 % (IC95 % : 15,3–49,0 %) en cas de troubles hypertensifs.

Risques obstétricaux associés au SAPL. Une étude rétrospective récente réalisée dans quatre hôpitaux français a inclus 65 femmes ayant des Ac antiphospholipides et un antécédent de mort fœtale après 10 SA, entre 2010 et 2016 [182]. La mort fœtale était la première manifestation du SAPL dans 48 (74 %) cas. Parmi ces femmes, 55 ont eu au moins une nouvelle grossesse soit 103 nouvelles grossesses. Ces grossesses aboutissaient à une naissance vivante dans 68 (66 %) cas et par une mort fœtale dans 14 (14 %) cas. S'agissant de la première grossesse suivant le cas index de mort fœtale, 35 (78 %) des 45 femmes qui recevaient un traitement par aspirine faible dose et/ou héparine de bas poids moléculaire avaient une naissance vivante en comparaison de 2 (20 %) des 10 femmes n'ayant pas reçu de traitement.

Intérêt du traitement pour prévenir la récurrence. Le bénéfice démontré du traitement par aspirine et héparine de bas poids moléculaire en comparaison de l'aspirine seul ou de l'absence de traitement en cas de pertes fœtales et de SAPL obstétrical est abordé dans le chapitre 6.2.5.

Au total, compte tenu du surrisque de mort fœtale et du bénéfice démontré du traitement anticoagulant en présence d'anomalies biologiques associée au SAPL, il paraît licite de les rechercher en cas de mort fœtale.

6.2.5. Examen externe et autopsie

Q4.2.5.1 – En cas de mort fœtale, un examen externe fœtal permet-il de contribuer à en déceler la cause ?

Proposition 4.2.5.1 – Il est proposé qu'un examen externe fœtal soit systématiquement proposé en cas de mort fœtale. Au mieux, un examen externe sera réalisé par un médecin fœtopathologiste, et si cela n'est pas possible, par un professionnel de santé en salle de naissance à l'aide de la fiche standardisée. En cas de doute sur le sexe fœtal, il est proposé de ne pas faire figurer le sexe sur l'acte de naissance et d'attendre le résultat de l'examen fœtopathologique ou génétique s'ils sont réalisés.

Avis d'expert

Argumentaire :

L'examen fœtal externe fait partie intégrante de l'examen fœtopathologique. Il comporte un examen biométrique et un examen clinique fœtal systématisé à la recherche d'anomalies, comme détaillé par le rapport de la Haute Autorité de santé publié en 2014 concernant l'examen autopsique fœtal [9].

L'examen externe permet de déceler des anomalies biométriques, de confirmer l'âge gestationnel, de mettre en évidence des éléments dysmorphiques, de donner le sexe fœtal, ainsi que d'évaluer d'autres éléments permettant de renseigner sur les circonstances de la mort fœtale tels que la trophicité fœtale (en faveur d'un retard de croissance *in utero* ou d'une macrosomie), le degré d'autolyse (permettant de dater la mort fœtale), l'odeur (en cas d'infection), la couleur des tissus (pâleur, méconium, pétéchies...) [183–186].

Il existe peu d'études évaluant spécifiquement l'intérêt de l'examen externe séparément du reste de l'examen fœtopathologique. En effet, les études évaluant l'intérêt de l'examen fœtopathologique incluent l'examen externe, l'autopsie et l'examen du placenta.

Si l'autopsie n'est pas souhaitée, l'examen externe seul, réalisé par un médecin fœtopathologiste, peut être proposé aux parents afin de recueillir un maximum de données dans l'analyse de la mort fœtale. Cet examen sera associé à l'examen placentaire et à des radiographies fœtales, et nécessite l'obtention d'un consentement maternel signé qui sera consigné [9]. La réalisation de

photographies est indispensable, notamment de plans rapprochés des éventuelles anomalies décelées [9]. L'examen fœtopathologique externe réalisé par un médecin fœtopathologiste pourra suivre le protocole établi par la HAS [9].

Dans la situation où les parents ne souhaitent pas la réalisation d'un examen fœtopathologique, ou lorsque le transport du corps vers un centre de fœtopathologie proposant l'examen externe n'est pas souhaité ou possible, un examen externe pédiatrique après accord oral de la mère pourra être proposé en salle de naissance. Cet examen pourra être réalisé par un professionnel de santé (médecin obstétricien, médecin pédiatre, sage-femme) et suivant le guide proposé la Société française de fœtopathologie (SoFFœt) (disponible sur le site de la SoFFœt). Les constatations de cet examen seront consignées dans le dossier médical de la patiente. Les modalités de réalisation de cet examen seront organisées en collaboration avec l'unité de fœtopathologie dont le centre dépend.

Le diagnostic de sexe fœtal peut être difficile à réaliser en fonction de l'âge gestationnel de naissance et des circonstances. En cas de doute à la naissance, l'équipe qui prend en charge la patiente ne doit pas annoncer le sexe fœtal aux parents ni le faire figurer sur l'acte de naissance. Il faudra dans ce cas attendre le résultat de l'examen fœtopathologique ou génétique s'ils sont réalisés.

Au total, un examen externe fœtal peut permettre d'apporter des éléments dans l'analyse de la cause de la mort fœtale.

Q4.2.5.2 – En cas de mort fœtale, l'examen fœtopathologique permet-il de contribuer à en déterminer la cause ?

Recommandation 4.2.5.2 – En cas de mort fœtale, il est recommandé de proposer un examen fœtopathologique afin de contribuer à en déterminer la cause.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

Argumentaire :

L'examen fœtopathologique est la combinaison de plusieurs examens (HAS 2014) : photographies (corps entier, face et profil et de toutes les anomalies visibles), des radiographies du squelette corps entier, l'examen macroscopique et microscopique du fœtus et du placenta [9]. Tous ces examens sont pratiqués par le médecin fœtopathologiste selon un protocole et un recueil rigoureux : données biométriques, recherche de malformations externes, examen viscéral, dissection et pesée des organes, et prélèvements de tissus fœtaux et placentaires à l'état frais, à titre systématique ou orientés en fonction du contexte clinique [9,187]. Le taux d'examen fœtopathologique non souhaité en cas de mort fœtale augmente régulièrement (5,3 % en 2007 vs 17,0 % en 2014 selon une étude de registre française) [188].

L'examen fœtopathologique a pour objectif de détecter des anomalies macroscopiques et ou histologiques susceptibles d'expliquer la cause de la mort fœtale et déterminer son risque de récurrence. La revue systématique de la littérature de Gordijn et al. en 2002 a rapporté que l'examen fœtopathologique permettait la découverte d'informations additionnelles, non suspectées en anténatal, dans 28 à 75 % des cas, selon les études [189].

Intérêt de l'examen fœtopathologique dans le diagnostic étiologique de la mort fœtale. Deux études ont analysé l'apport spécifique de l'examen fœtopathologique parmi l'ensemble des examens prescrits dans le diagnostic de la cause de la mort fœtale. Une étude prospective multicentrique néerlandaise a inclus 1025 morts fœtales après 20 SA pour lesquelles le bilan réalisé comportait une autopsie, un examen fœtal externe, un examen placentaire, un bilan sanguin maternel (dont recherche de thrombophilie et test

de Kleihauer), et une analyse cytogénétique fœtale [190]. La cause de la mort fœtale était définie comme étant l'entité physiopathologique initiale ayant entraîné la suite des événements jusqu'au décès. La cause du décès était ainsi catégorisée selon la classification de Tulip lors d'une réunion multidisciplinaire [191]. Par ailleurs, l'examen fœtopathologique était considéré comme anormal dans cette étude si des anomalies étaient rapportées dans la conclusion du compte-rendu. Enfin, le groupe multidisciplinaire définissait la contribution ou utilité de chaque examen complémentaire pour le diagnostic de la cause de la mort. L'examen était défini comme étant utile ou contributif si « il établissait la cause de la mort » (un résultat anormal qui explique une cause) ou si « il excluait la cause de la mort » (un résultat qui exclut une cause du décès qui aurait été supposée compte tenu de l'histoire clinique de la grossesse). Dans cette étude, l'examen fœtopathologique était anormal dans 51,5 % des cas (IC95 % : 47,4–55,2) et il était le second examen le plus utile pour participer au diagnostic étiologique de la mort fœtale (après l'examen placentaire), avec une utilité dans 72,6 % des cas (744/1025 ; IC95 % : 69,2–75,9).

Ce même constat a été fait par une étude rétrospective multicentrique américaine publiée en 2017 ayant inclus 512 morts fœtales après 20 SA [164]. Chaque cas avait bénéficié d'un examen placentaire, d'un examen fœtal externe, de radiographies, d'une autopsie, d'un examen cytogénétique fœtal, d'un bilan maternel incluant la recherche d'anticorps antiphospholipides, d'un test de Kleihauer et de sérologies. Les critères d'utilité des examens étaient les mêmes que dans l'étude de Korteweg mais en utilisant la classification « *Initial cause of fetal death* » [192]. Ainsi, l'examen fœtopathologique était considéré comme le second plus utile pour le diagnostic de la cause de la mort fœtale (après l'examen placentaire), avec 42,4 % de cas où l'examen a été le plus utile (217/512 ; IC95 % : 36,9–48,4). Son utilité diagnostique était plus importante dans les cas d'anomalies fœtales suspectées en anténatal (90,3 %, IC95 % : 60,0–100) et de retard de croissance intra-utérin (79,2 %, IC95 % : 57,1–100), comparativement aux morts fœtales survenant lors d'infection intra-utérine par exemple (44,2 %, IC95 % : 30,6–61,7). Les auteurs de cette étude expliquaient que l'examen fœtopathologique était moins fréquemment utile comparativement à l'étude de Korteweg (42,4 % vs 72,6 %) du fait de l'utilisation d'une classification différente pour déterminer les causes de mort fœtale, la classification « *Initial cause of fetal death* » semblant plus restrictive.

Pour ces deux études, il n'est pas aisé de comprendre clairement la différence ou lien entre les notions de « utilité » et de « causalité ».

Âge gestationnel et autopsie. Les études concernant l'apport de l'examen fœtopathologique dans les morts fœtales concernent celles survenant après 20 SA. Il n'y a pas de données sur l'intérêt de l'examen fœtopathologique sur les morts fœtales plus précoces mais cet examen a montré sa pertinence dans d'autres populations, notamment les interruptions médicales de grossesse [193]. On peut aussi penser que la réalisation d'un examen fœtopathologique avant l'échographie morphologique du 2^e trimestre permettrait de déceler des anomalies morphologiques qui auraient été dépistées à l'échographie.

Conditions de réalisation de l'examen fœtopathologique et information concernant sa réalisation. L'information concernant la proposition de l'examen fœtopathologique doit être réalisée avec empathie par un praticien formé au contenu et aux attentes de l'autopsie ainsi que sur le devenir du corps afin de pouvoir répondre aux questions des parents [194]. Souvent, les parents souhaitent avoir des informations sur la cause du décès et le risque de récurrence, mais beaucoup d'autres facteurs peuvent influencer le choix de recourir ou non à l'examen fœtopathologique (religieux, souhait de ne pas réaliser d'examen invasif) [195–199]. Les parents doivent être assurés que leur enfant sera traité avec respect et dignité.

Les parents peuvent être informés que la décision n'est pas requise immédiatement lors du premier entretien et peuvent changer d'avis. L'information orale pourra être accompagnée d'un support écrit ou électronique. Dans ce sens, la SoFFœt a créé un film de présentation de l'examen fœtopathologique. Ce film s'adresse à la fois aux professionnels de santé devant expliquer aux parents l'intérêt de cet examen et aux parents qui, après une première explication de l'examen, auraient besoin de réfléchir. L'objectif de ce film est de leur permettre de mieux comprendre le parcours, les modalités et l'intérêt de l'examen du fœtus.

Le film est disponible en :

- version française : https://www.youtube.com/watch?v=Jy2y0B_ULIM ;
- VF sous-titrée en français : https://www.youtube.com/watch?v=AHtS_x-vlc ;
- VF sous-titrée en anglais : <https://www.youtube.com/watch?v=yV8qApY7M3s> ;
- version anglaise : <https://www.youtube.com/watch?v=r1oCNCqKBIQ>.

Les soignants doivent avoir conscience de leur influence dans la décision des parents. L'ambivalence du corps médical concernant l'apport de l'examen fœtopathologique est l'une des barrières fréquemment rapportées pour l'obtention du consentement [188,198].

Une information claire devra être donnée concernant les modalités et les délais de rendu des résultats. En effet l'incertitude concernant les délais est souvent rapportée comme étant une source de détresse parentale [197,199].

La condition préalable à la réalisation de l'examen fœtopathologique est l'obtention du consentement écrit de la mère (article L. 1241-5 du Code de Santé Publique) [9]. La SoFFœt a édité un document de consentement à l'examen fœtopathologique qui peut être utilisé en pratique clinique (disponible sur le site de la SoFFœt).

La prescription de l'examen fœtopathologique doit s'accompagner de tous les renseignements sur les antécédents, le suivi de la grossesse et les bilans réalisés au décours de la mort fœtale. L'utilisation de la demande d'examen et du compte-rendu type d'examen fœtopathologique réalisés par la SoFFœt sont à favoriser afin d'homogénéiser les pratiques et la communication entre les praticiens.

Au total, l'examen fœtopathologique est l'un des examens les plus contributifs pour déterminer la cause d'une mort fœtale. Ceci justifie une recommandation forte en faveur de la réalisation de cet examen en cas de mort fœtale lorsque la cause est incertaine. Les conditions de demande et de réalisation de l'examen doivent être conformes aux recommandations de la HAS de 2014.

6.2.6. Examen placentaire

Q4.2.6 – En cas de mort fœtale, l'examen placentaire permet-il de contribuer à en déterminer la cause ?

Recommandation 4.2.6 – En cas de mort fœtale, il est recommandé de réaliser un examen anatomopathologique placentaire afin d'en déterminer la cause.

**RECOMMANDATION FORTE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

Argumentaire :

L'examen placentaire comporte une analyse macroscopique et histologique. Le placenta et le cordon dans son intégralité doivent être associés au fœtus en cas de demande d'examen fœtopathologique (HAS 2014) [9,187].

Intérêt de l'examen placentaire dans le bilan de la mort fœtale. Une revue systématique de la littérature de Ptacek et al. incluant 13 études (soit 3636 morts fœtales) retrouvait des lésions placentaires qui pouvaient expliquer la mort fœtale dans 11,2 à 64,6 % des cas [200]. Cet écart entre les publications est probablement dû aux différentes classifications de causes de morts fœtales utilisées. Ainsi les auteurs soulignent que plus la classification utilisée comporte de catégories « anomalies placentaires » plus la proportion de morts fœtales de cause placentaire augmente [200]. Les anomalies placentaires les plus fréquemment observées étaient celles d'insuffisance placentaire (hématome rétroplacentaire, nécrose ischémique) et la chorioamniotite histologique. Pour autant, ces lésions ne sont pas spécifiques car elles peuvent être retrouvées dans des placentas de grossesses non compliquées. Pathak et al. ont ainsi montré à propos de l'étude histologique en aveugle des placentas de 1153 femmes non sélectionnées proche du terme, que la majeure partie des placentas sont histologiquement normaux (71,6 %) et que la majeure partie des grossesses dont les placentas présentent des lésions histologiques ont des issues normales [201]. Les conséquences cliniques ainsi que la valeur prédictive des lésions histologiques placentaires reste donc débattues.

Les anomalies du cordon ombilical sont aussi parmi les plus citées dans les causes des morts fœtales. Selon une étude prospective incluant 496 morts fœtales, on retrouvait 23 % d'anomalies funiculaires potentiellement causales. Les thromboses de la veine ombilicale, compression ou striction du cordon étaient les principales causes décrites [113].

Deux études ont analysé l'apport spécifique de l'examen placentaire par rapport aux autres examens dans le diagnostic de la cause de la mort fœtale. Une étude prospective multicentrique néerlandaise publiée en 2012 a inclus 1025 morts fœtales après 20 semaines d'aménorrhée SA pour lesquelles le bilan réalisé comportait une autopsie, un examen fœtal externe, un examen placentaire, un bilan sanguin maternel (dont recherche de thrombophilie et test de Kleihauer), et une analyse cytogénétique fœtale [190]. La cause de la mort fœtale était définie comme étant l'entité pathophysiologique initiale ayant entraîné la suite des événements jusqu'au décès. La cause du décès était catégorisée selon la classification de Tulip lors d'une réunion multidisciplinaire [191]. Ensuite, le même groupe multidisciplinaire définissait la contribution de chaque test pour le diagnostic, le test était défini comme utile si « il établissait la cause de la mort » (un résultat anormal qui explique une cause) ou si « il excluait la cause de la mort » (un résultat qui exclut une cause du décès qui aurait été supposée compte tenu de l'histoire clinique de la grossesse). L'examen placentaire était anormal dans 89,2 % des cas (903/1012 ; IC95 % : 87,2-91) et 65,2 % des morts fœtales ont été attribuées à une cause placentaire. Les principales lésions retrouvées étaient des anomalies de la plaque basale (malperfusion placentaire d'origine maternelle), de développement villositaire, et cordonales.

Ce même constat a été fait par une étude rétrospective multicentrique américaine qui a inclus 512 morts fœtales après 20 SA [164]. Chaque cas avait bénéficié d'un examen placentaire, d'une autopsie, d'un examen cytogénétique fœtal, d'un bilan maternel incluant la recherche d'anticorps antiphospholipides, d'un test de Kleihauer et de sérologies. Les critères d'utilité des examens étaient les mêmes que l'étude de Korteweg mais en utilisant la classification « *Initial cause of fetal death* » [192]. Parmi les 512 morts fœtales, 23,6 % ont été attribuées à une cause placentaire (notamment : thrombose vasculaire, infarctus villositaire, insuffisance placentaire). Ainsi, l'examen placentaire était considéré comme le plus utile pour le diagnostic avec 64,6 % de cas (331/512 ; IC95 % : 57,9-72,0). Son utilité diagnostique était plus importante dans des cas de RCIU (88,7 %, IC95 % : 65,2-100), d'hypertension maternelle (90,0 %, IC95 % : 65,6-100) ou

d'accouchement prématuré et chorioamniotite (80,5 %, IC95 % : 61,7-100) que dans des cas de mort fœtales survenant lors d'anomalies fœtales connues (41,9 %, IC95 % : 22,3-71,7).

Anomalies retrouvées. Les lésions histologiques pouvant être retrouvées dans le cadre de mort fœtale sont, notamment, les lésions de malperfusion placentaires maternelles et fœtales. Les lésions de malperfusion maternelle peuvent être à l'origine d'une hypotrophie placentaire et fœtale ainsi que d'une hypoxie chronique. Le risque de récurrence existe mais il est modeste (OR : 1,6, IC95 % : 1,3-1,9) [202,203]. Les lésions de malperfusion fœtale sont causées par une obstruction du flux sanguin dans le cordon ombilical et il n'y a pas de risque de récurrence significatif. Cependant les nœuds et les circulaires du cordon doivent être interprétés avec précaution car ils sont présents dans environ 25 % des grossesses d'issues favorables, l'association à des lésions de malperfusion fœtale est donc nécessaire pour faire le lien de cause à effet [204]. L'examen histologique peut retrouver, rarement, une intervillite histiocytaire chronique, ces lésions sont associées à un risque augmenté de perte de grossesse (fausse couche ou mort fœtale) et peuvent récidiver [202]. Un avis spécialisé pourra être demandé devant cette constatation. Enfin la dysfonction placentaire aiguë, est une entité à connaître car elle est rare mais associée à un risque de récurrence de 10 % [205].

Conditions de réalisation de l'examen placentaire. L'examen du placenta, du cordon et des membranes, macroscopique et histologique, doit être effectué selon les recommandations de la conférence de consensus d'Amsterdam et de la HAS par des praticiens formés à l'histologie placentaire [9,206]. Le placenta doit être adressé avec le maximum d'informations cliniques.

La conclusion de l'examen histologique placentaire doit être rendue compréhensible pour le clinicien.

L'examen placentaire des grossesses gémellaires doit statuer sur la chorionicité et identifier les anastomoses vasculaires dans les grossesses monochoriales [207]. L'injection des placentas par des colorants peut permettre une meilleure compréhension par le clinicien et les patients des pathologies spécifiques des grossesses monochoriales [208,209].

Au total, malgré une grande variabilité de l'interprétation et le caractère non spécifique de certaines lésions, l'examen placentaire contribue à déterminer la cause de la mort fœtale, et cela indépendamment de l'examen fœtopathologique. Il devrait être proposé même si l'autopsie n'est pas souhaitée.

6.2.7. Place de l'IRM post-mortem

Q4.2.7 – *En cas de mort fœtale, l'IRM post-mortem permet-elle de contribuer à en déterminer la cause en l'absence d'examen fœtopathologique ?*

Proposition 4.2.7 – Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une proposition concernant l'intérêt de l'IRM post-mortem en cas de mort fœtale.

Avis d'expert

Argumentaire :

L'examen fœtopathologique est de moins en moins souvent accepté par les parents et de ce fait, des techniques non-invasives comme l'IRM post-mortem ont été développées [188,210,211]. De nombreuses limites à celle-ci sont citées dans la littérature : accès difficile, absence d'examen histologique, coût, absence d'étude sur son apport diagnostique en cas de macération fœtale avancée, nécessité d'avoir du personnel formé à l'interprétation de l'examen [212,213]. Enfin il faut noter que la plupart des études sont

publiées par des centres experts en imagerie post-mortem depuis longtemps, ce qui laisse supposer une courbe d'apprentissage longue et une diffusion limitée.

Intérêt de l'IRM post-mortem. L'étude MaRIAS est une étude prospective en double aveugle incluant 277 mort-nés (interruptions médicales de grossesses et morts fœtales confondues) qui a comparé l'exactitude diagnostique d'une IRM post-mortem (1,5 Tesla) comparée à l'autopsie conventionnelle, dans la détection de l'anomalie ayant causé le décès ou ayant motivé l'IMG [210]. L'IRM était concordante avec l'examen fœtopathologique pour la détection de l'anomalie causale dans 42,7 % des cas avant 24 semaines d'aménorrhée (SA) et 63,0 % après 24 SA. On note que 22 % des anomalies constatées à l'examen fœtopathologique n'auraient pas été détectées par l'IRM seule pour les fœtus avant 24 SA, et 30 % pour ceux après 24 SA (principalement des pathologies placentaires, syndromiques ou squelettiques). Il faut noter que l'interprétation des IRM était réalisée par quatre radiologues spécialistes d'organes ce qui pose la question de la diffusion de la technique. Enfin, les taux d'anomalies détectées par l'IRM sont poolés entre les populations d'IMG et de morts fœtales ne permettant pas d'extrapoler les résultats à la seule population des morts fœtales.

Tayyil et al. ont publié une méta-analyse comparant l'apport de l'IRM post-mortem à l'autopsie conventionnelle chez 146 fœtus (mort fœtale et IMG confondus). La sensibilité de l'IRM dans l'identification de la cause de la mort fœtale était de 69 % (IC95 % : 56–80 %) et sa spécificité de 95 % (IC95 % : 23–94 %) [213]. Enfin d'après une revue systématique de la littérature récente incluant 28 études (1669 mort-nés), il n'est pas possible de conclure sur l'apport de l'IRM post-mortem dans le diagnostic des causes des morts fœtales par rapport à l'examen fœtopathologique, notamment devant l'hétérogénéité des études qui mélangent souvent morts fœtales et IMG, voire décès postnataux [214].

Cependant un des avantages de l'IRM post-mortem résiderait dans l'analyse cérébrale puisque dans 79 à 94 % des cas, en fonction des études, l'IRM retrouve les lésions constatées à l'examen fœtopathologique [213]. Ce taux est plus faible pour les anomalies abdominales (56 à 90 %), pour les anomalies thoraciques extracardiaques (41 à 82 %), et pour les anomalies cardiaques (48 à 65 %) [212].

Enfin la densité du champ magnétique a un impact sur la qualité de l'examen, ainsi une IRM 3 Tesla permet une meilleure qualité d'imagerie que l'IRM 1,5 Tesla, notamment pour les examens des fœtus avant 20 SA [212].

Au total, il existe peu de données sur l'IRM post-mortem spécifiquement dans le cadre d'une mort fœtale. Cet examen n'est réalisé que dans certains centres spécialisés et ne pourrait être discuté au sein de ceux-ci que si le couple ne souhaite pas d'examen fœtopathologique. Comme pour un examen externe, le consentement de la mère doit être obtenu. Si l'IRM post-mortem est réalisée, on ne doit pas omettre la réalisation d'un examen fœtal externe et un examen placentaire.

6.2.8. Bilan biologique

Q4.2.8 – En cas de mort fœtale, quel bilan biologique maternel doit être réalisé dans le cadre du bilan étiologique ?

Proposition 4.2.8 – En cas de mort fœtale, il est proposé de réaliser systématiquement un test de Kleihauer et la recherche d'agglutinines irrégulières. Selon le contexte clinique et échographique, on pourra réaliser un bilan infectieux (sérologies et prélèvements bactériologiques ou virologiques selon le contexte), la recherche d'un diabète, un bilan thyroïdien et/ou un dosage d'acides biliaires.

Avis d'experts

Argumentaire :

Groupe ABO Rhésus et Recherche d'agglutinines irrégulières (RAI). Le groupage ABO Rhésus et la RAI font partie des examens de routine obligatoire en début de grossesse. En cas de mort fœtale, la RAI doit être refaite afin de dépister une situation d'allo-immunisation.

Kleihauer. Le test de Kleihauer-Betke permet d'objectiver une hémorragie fœto-maternelle (HFM).

Une étude monocentrique transversale irlandaise ($n = 192\ 132$ nouveau-nés avec une prévalence de 4,3/1000 morts fœtales) réalisée entre 1987 et 2011 a mis en évidence une prévalence de l'HFM définie par un volume d'hématies fœtales ≥ 5 mL dans 4,1 % des cas de morts fœtales ($n = 34/828$) [215]. Une plus grande proportion de ces morts fœtales avec HFM survenait à terme en comparaison avec les morts fœtales en rapport avec d'autres causes. Le volume moyen de l'HFM était de 67 mL/kg parmi les cas de morts fœtales et l'HFM excédait 20 mL/kg dans 79 % des cas de morts fœtales liées à une HFM. Selon les études, le seuil retenu pour définir une HFM significative est compris entre 30 et 150 mL et les résultats ne sont pas rapportés en nombre d'hématies fœtales dans la plupart des études [216,217]. L'impact du volume de l'HFM dépend de l'âge gestationnel, du poids fœtal car ceux-ci déterminent le volume sanguin total du fœtus. Ainsi, les auteurs d'une série rétrospective française de 48 cas d'HFM (dont 4 cas de morts fœtales) ont proposé le seuil critique de 20 mL/kg (40 hématies fœtales/10 000 hématies maternelles) [218].

Une étude de cohorte prospective multicentrique hollandaise menée de 2002 à 2008 a inclus 1025 femmes ayant présenté une mort fœtale après 20 SA et ayant toutes bénéficié du même bilan [190]. Parmi les 910 femmes qui avaient eu un test de Kleihauer après le diagnostic de mort fœtale et avant l'accouchement dans cette étude, celui-ci était positif dans 11,9 % des cas (IC95 % : 9,8–14,2) (sans précision du seuil retenu) et dans 2 % des cas il était considéré comme utile dans la détermination de la cause de la mort fœtale (selon la classification Tulip). La proportion de cas pour lesquels le diagnostic d'HFM était retenu n'était pas précisée.

HbA1c et dosage plasmatique du glucose. L'HbA1c apporte des informations sur la glycémie maternelle au cours des trois derniers mois en reflétant la concentration moyenne en glucose de l'hémoglobine.

Dans l'étude de cohorte prospective hollandaise précédemment citée, 907 femmes avaient bénéficié d'une HbA1C avec un résultat > 6 % dans 7,9 % des cas (IC95 % : 6,3–9,9), et ce test était rapporté comme étant utile pour établir la cause de la mort fœtale dans 2,1 % des cas [190]. Dans 881 cas, les femmes avaient bénéficié d'un dosage plasmatique du glucose et celui-ci était de 6,1–11,0 mmol/L dans 19,8 % des cas (IC95 % : 17,2–22,5) et ≥ 11 mmol/L dans 0,9 % des cas (IC95 % : 0,4–1,8). La cause du décès était attribuée au diabète dans 2 (0,2 %) cas selon la classification de Tulip.

Recherche d'infection congénitale. Cytomégalovirus (CMV). Une infection précoce à CMV a été montrée comme associée à un risque augmenté de mort fœtale dans une étude prospective ayant inclus 10 000 femmes il y a près de 30 ans [219]. L'ADN du CMV peut être détecté dans de nombreux tissus fœtaux en immunohistochimie [220].

Dans l'étude de cohorte prospective hollandaise, 941 femmes avaient bénéficié d'une recherche d'IgG CMV dont le résultat était positif dans 46,8 % (IC95 % : 43,5–50,0), et 964 femmes avaient bénéficié d'une recherche d'IgM CMV qui était positive dans 2,3 % (IC95 % : 1,4–3,4) [192].

Cette étude apporte également les informations suivantes sur la recherche des infections ci-après.

Toxoplasmose. Parmi les 964 femmes qui avaient bénéficié d'une recherche d'IgG toxoplasmose, le résultat était positif dans 23,4 % (IC95 % : 20,8–26,3), et parmi les 946 femmes qui avaient bénéficié d'une recherche d'IgM toxoplasmose, celle-ci était positive dans 1,4 % (IC95 % : 0,7–2,3) [190].

Parvovirus B19. Parmi les 869 femmes qui avaient bénéficié d'une recherche d'IgG Parvovirus B19, le résultat était positif dans 62,8 % (IC95 % : 59,5–66,1), et parmi les 892 femmes qui avaient bénéficié d'une recherche d'IgM Parvovirus B19, celle-ci était positive dans 2,1 % (IC95 % : 1,3–3,3) [190].

Rubéole. Parmi les 944 femmes qui avaient bénéficié d'une recherche d'IgG rubéole, le résultat était positif dans 90,5 % (IC95 % : 88,4–92,3), et parmi les 944 femmes qui avaient bénéficié d'une recherche d'IgM Rubéole, celle-ci était positive dans 3,2 % (IC95 % : 2,1–4,6) [190].

Syphilis. Parmi les 946 femmes qui avaient bénéficié d'une sérologie syphilis, le résultat était positif dans 0,5 % (IC95 % : 0,2–1,2) [190].

Pour l'ensemble de ces agents infectieux, l'étude apportait les prévalences de sérologies positives, mais ne permettait pas de répondre à l'intérêt de réaliser ces sérologies pour établir la cause de la mort fœtale.

Bilan thyroïdien. Les dysthyroïdies non équilibrées ont été décrites comme associées à une augmentation du risque de mort fœtale [221]. Le lien entre hypothyroïdie asymptomatique et mort fœtale, ou Ac antithyroïdiens positifs et mort fœtale n'est pas clairement démontré.

Dans l'étude de cohorte prospective hollandaise, 936 femmes avaient bénéficié d'un dosage de la TSH dont le résultat était < 0,4 mE/L dans 1,6 % (IC95 % : 0,9–2,6), et > 4,0 mE/L dans 8,9 % (IC95 % : 7,1–10,9) [190]. Cette étude ne permettait pas de répondre à l'intérêt spécifique du dosage de la TSH ou de la thyroxine pour établir la cause de la mort fœtale.

Bilan hépatique et acides biliaires. La cholestase gravidique est définie par prurit et acides biliaires élevés. Elle est associée à un surrisque de mort fœtale en cas d'acides biliaires élevés ($\geq 40 \mu\text{mol/L}$) [34].

Le bilan hépatique et le dosage des acides biliaires ne sont donc à réaliser après une mort fœtale qu'en cas d'histoire clinique de prurit.

Bilan vasculo-rénal et protéinurie. En cas de signes vasculaires, le bilan devra comprendre au moins une numération formule sanguine, un bilan hépatique, la créatinémie et une protéinurie.

Au total, le bilan biologique doit être orienté par l'interrogatoire et l'examen physique.

Compte tenu des données disponibles peu nombreuses, le groupe d'experts propose que le Kleihauer et la RAI soient réalisés systématiquement. Les autres examens seront réalisés au cas par cas :

- tableau évocateur d'infection : sérologies CMV, Parvovirus B19 ± amniocentèse et PCR virale sur placenta. En cas de signes évocateurs et si sérologies négatives pendant la grossesse : sérologies toxoplasmose, rubéole et syphilis ;
- tableau évocateur d'infection intra-utérine : prélèvement bactériologique incluant prélèvement vaginal ± bactériologie placentaire afin d'adapter l'antibiothérapie maternelle ;
- tableau évocateur de pathologies vasculaires : numération formule sanguine, bilan hépatique, créatininémie et protéinurie ;
- en cas de signes de dysthyroïdie clinique : TSH, thyroxine ;
- en cas d'obésité, de macrosomie, d'histoire familiale de diabète ou de symptôme évocateur : glycémie à jeun ou HbA1c ;
- en cas de prurit maternel : acides biliaires.

6.2.9. Intérêt d'une classification

Q4.2.9 – L'utilisation d'une classification permet-elle de faciliter l'identification de la cause de la mort fœtale ?

Proposition 4.2.9 – Il est proposé d'utiliser une classification afin d'améliorer les connaissances épidémiologiques et pour aider à homogénéiser les causes de mort fœtale. Il n'y a pas de classification idéale et le choix de celle-ci dépendra de l'objectif qui est privilégié. Le groupe d'experts encourage une harmonisation locale.

Avis d'expert

Argumentaire :

Objectifs généraux des classifications des morts fœtales. L'utilisation d'une classification des causes des morts fœtales a un intérêt potentiellement double : aider les praticiens à en déterminer la cause et permettre un suivi épidémiologique des causes ou des conditions dans lesquelles la mort fœtale est survenue. Cela permettrait théoriquement un suivi et des comparaisons entre les populations [222,223]. L'objectif global d'une classification est donc d'enregistrer la cause de la mort mais aussi les multiples facteurs de contexte qui y sont associés.

Depuis 1954, 31 classifications ont été créées et à ce jour aucune n'est consensuelle [224,225]. Le choix du système de classification influe sur le taux de chaque cause et également sur le taux de morts fœtales non expliquées ce qui peut avoir un impact sur les stratégies de prévention à mettre en place dans le cadre de politiques de santé publique [226]. Ainsi le taux de morts fœtales inexpliquées peut varier de 15 à 71 % en fonction de la classification utilisée (les plus anciennes présentent les taux les plus élevés) [226]. Il faut aussi rappeler qu'une mort fœtale dont le bilan est incomplet ne signifie pas qu'elle est inexpliquée [227].

Classifications existantes et comparaison (Tableau 3). Parmi les classifications les plus utilisées on retrouve : *Relevant Conditions at Death* (ReCode), *Tulip*, *Causes of Death and Associated Conditions* (CODAC), *Initial Cause of Fetal Death*, et *l'International Classification of Diseases – Perinatal Mortality* (ICD-PM) qui est actuellement la plus utilisée dans le monde [113,191,192,228,229,231]. Les classifications ne sont pas développées avec les mêmes objectifs ni pour les mêmes populations (pays à haut niveau de ressources avec la possibilité de réaliser des analyses génétiques par exemple). Certaines classifications ont été créées afin de rapporter l'âge gestationnel du décès (Wigglesworth par exemple), d'autres pour décrire ce qui a été factuellement constaté (ReCode par exemple) et enfin les dernières qui s'attardent à décrire la cause du décès (Tulip ou *Initial causes of fetal death*) [224]. Il faut aussi avoir conscience que certaines classifications nécessitent des examens complémentaires spécifiques (histologique ou génétique) pour répondre à certaines catégories [225]. Enfin le niveau de complexité (c'est-à-dire de nombre de catégories de causes) est variable d'une classification à l'autre et influe donc sur la complexité à y répondre. Ces classifications ont donc des avantages et inconvénients qui doivent être connus et discutés par les équipes avant leur utilisation.

Ainsi en 2009, neuf équipes de sept pays différents ont testé six classifications pour documenter les causes de 857 cas de morts fœtales : *Amended Aberdeen*, *Wigglesworth*, *PSANZ-PDC* (*PSANZ Perinatal Death Classification*), *ReCoDe*, *Tulip* et *CODAC* [226]. Concernant le taux de morts fœtales inexpliquées, ce sont les classifications de Wigglesworth et d'Aberdeen qui en présentaient la plus forte proportion (50,2 % et 44,3 % respectivement) tandis que celles de CODAC et Tulip présentaient les taux les plus

Tableau 3
Classifications utilisables en cas de mort fœtale.

Nom de la classification	Références
PSANZ Perinatal Death Classification	[228] Flenady V, King J, Charles A, Gardener G, Ellwood D, Day K, et al. The PSANZ Clinical Practice Guideline for Perinatal Mortality. Perinatal Society of Australia and New Zealand (PSANZ) Perinatal Mortality Group. Version 2.2. 2009 [En ligne]. PSANZ; 2009. [Disponible sur : https://sanda.psanz.com.au/assets/Uploads/Full-Version-PSANZ-Guidelines-2012.pdf]
ReCODE (Relevant conditions at death)	[113] Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. <i>BMJ</i> 2005;331(7525):1113-7. 10.1136/bmj.38629.587639.7C
TULIP	[191] Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Erwich JJHM, Bergman KA, Bouman K, et al. The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. <i>BJOG</i> 2006;113(4):393-401. 10.1111/j.1471-0528.2006.00881.x
International Classification of Diseases – Perinatal Mortality (OMS)	[229] Prüst ZD, Kodan LR, van den T, Bloemenkamp KW, Rijken MJ, Verschuuren KJ. The global use of the International Classification of Diseases to Perinatal Mortality (ICD-PM): a systematic review. <i>J Glob Health</i> 2022;12:04069. 10.7189/jogh.12.04069. https://www.who.int/publications/i/item/9789241549752
CODAC (Causes of death and associated conditions)	[230] Frøen JF, Pinar H, Flenady V, Bahrin S, Charles A, Chauke L, et al. Causes of death and associated conditions (CODAC) – a utilitarian approach to the classification of perinatal deaths. <i>BMC Pregnancy Childbirth</i> 2009;9:22. 10.1186/1471-2393-9-22
INCODE (Initial causes of fetal death)	[192] Dudley DJ, Goldenberg R, Conway D, Silver RM, Saade GR, Varner MW, et al. A new system for determining the causes of stillbirth. <i>Obstet Gynecol</i> 2010;116(2 Pt 1):254-60. 10.1097/AOG.0b013e3181e7d975

faibles (9,5 % et 10,2 % respectivement). La classification CODAC était la plus facile à utiliser d'après un score développé pour l'étude (« Ease use » score codant entre 0 et 4 la facilité à trouver la bonne catégorie), mais toutes les classifications présentaient un score de facilité d'utilisation qui était jugé satisfaisant par les auteurs. Concernant la reproductibilité inter-évaluateur elle a été évaluée sur 100 dossiers. La classification de Tulip présentait le meilleur score kappa (0,74) puis CODAC (0,65). Les classifications d'Aberdeen et Wigglesworth présentaient les plus faibles scores kappa (0,35 et 0,25 respectivement) de reproductibilité inter-observateur. Enfin, un score a été développé pour définir si les classifications permettaient de conserver les informations importantes concernant la cause du décès fœtal après son utilisation (InfoKeep score). Ce score était le plus élevé pour la classification CODAC et le plus faible pour la classification Aberdeen. Au total, pour les auteurs, la classification la plus performante en termes de facilité d'utilisation de conservation d'information utile est CODAC, suivie par PSANZ-PDC et ReCoDe. La classification de Tulip présentait la meilleure reproductibilité inter-évaluateur et le plus faible nombre de mort fœtale non expliquée, avec toutefois un score InfoKeep et EasyUse plus faible que ReCoDe.

La classification de l'OMS (ICD-PM), publiée après cette étude, a été comparée avec les classifications ReCode et CODAC de façon rétrospective pour analyser la cause de la mort de 443 morts fœtales [232]. Les auteurs soulignent que l'ICD-PM avait le plus faible taux de morts fœtales non expliquées (9,3 %) comparativement à 16,7 % pour ReCoDe et 17,2 % CODAC. Cela serait expliqué par la structure de la classification et non par une meilleure compréhension de la cause de la mort puisqu'il s'agit d'une classification extrêmement simplifiée. Dans une autre étude évaluant la reproductibilité inter-observateur des classifications ICD-PM et ReCoDe, les deux scores de Kappa étaient bas (0,54 pour ICD-PM et 0,58 pour ReCoDe) [233]. La classification ICD-PM a été développée pour être facilement utilisée par tous avec un minimum d'examen complémentaires, elle semble donc plutôt adaptée aux pays à faibles ressources.

Enfin, la classification « *Initial causes of fetal death* » (INCODE) a été développée spécifiquement pour les morts fœtales après 20 SA [192]. Elle a défini préalablement par un consensus d'expert des causes « probables » ou « possibles » de morts fœtales (pathologie maternelle, complication obstétricale, pathologie génétique, infection placentaire, infection fœtale et anomalie placentaire) ainsi que les critères stricts permettant de les attribuer.

Recommandations internationales. Les recommandations internationales récentes abordent le sujet des classifications des morts fœtales : celles du RCOG insistent sur l'utilité des classifications

(sont citées : ReCoDe, Tulip et PSANZ-PDC) sans en recommander une en particulier [7]. Les Australiens et les Néo-zélandais recommandent l'utilisation de la classification ICD-PM pour permettre une comparaison internationale [234].

Conclusion. L'utilisation d'une classification des causes de morts fœtales peut permettre d'améliorer les connaissances épidémiologiques et aider à homogénéiser les causes décrites. Il n'y a pas de classification idéale et le choix de celle-ci dépendra de l'objectif privilégié et de la population cible. Le groupe d'experts encourage une harmonisation locale.

6.2.10. Consultation de synthèse

Q4.2.10 – Faut-il proposer une consultation de synthèse dans les suites d'une mort fœtale ?

Proposition 4.2.10 – Il est proposé de réaliser une consultation de synthèse dans les suites d'une mort fœtale ayant pour objectifs :

- d'évaluer l'état physique et psychologique des parents ;
- de restituer les résultats des bilans prescrits ;
- de discuter la cause de la mort fœtale ;
- d'informer sur la surveillance pour une future grossesse (risque de récurrence et prise en charge).

Avis d'expert

Argumentaire :

La consultation de synthèse à distance de la mort fœtale est indispensable. Elle a plusieurs objectifs : réaliser un examen gynécologique si nécessaire, évaluer l'état psychologique, aborder la cause de la mort fœtale et les impacts sur une future grossesse (risque de récurrence et prise en charge).

Le praticien doit prendre en compte les attentes du couple, et anticiper cette consultation en récupérant en amont les résultats des différents examens qui ont été prescrits.

Les parents doivent être informés dès leur sortie de la maternité des délais attendus pour l'obtention des différents résultats. Comprendre la cause de la mort fœtale est une des premières demandes des parents, cette consultation est donc très attendue par le couple. Fixer une date de consultation postnatale permet donc au couple de se projeter vers « l'après » et participe au deuil de l'enfant [197].

Si la synthèse des différents bilans est complexe, il conviendra de recourir à un avis multidisciplinaire (obstétriciens, généticiens, fœtopathologistes, internistes...) en fonction des ressources locales. L'analyse de l'anamnèse et des résultats du bilan de la mort fœtale par une équipe multidisciplinaire pourrait augmenter

le taux de diagnostics de cause, identifier les cas dont la gestion a été suboptimale et possiblement aider à diminuer le nombre de morts fœtales [235-238].

La consultation dans les suites d'une mort fœtale doit faire l'objet d'un compte-rendu qui résumera les différents résultats et la conduite à tenir pour une future grossesse.

7. Champ 5 – Déclenchement, accouchement et post-partum (Tableaux S1-S25)

7.1. Induction du travail et accouchement en cas de mort fœtale

Q5.1.1 – Faut-il induire immédiatement la naissance ? Le retour à domicile est-il possible suite à l'annonce du diagnostic ?

Proposition 5.1.1 – En cas de situation à risque de coagulation intravasculaire disséminée (pathologie hypertensive, hémato-réplacentaire ou sepsis) ou à risque vital maternel, il est proposé d'induire la naissance sans délai.

Dans les autres situations, il est proposé de prendre en compte le souhait de la patiente pour déterminer le délai d'expectative. Le retour à domicile est possible si souhaité.

Avis d'expert

Argumentaire :

Lorsque le diagnostic de mort fœtale est établi, que l'annonce a été réalisée, et qu'un délai d'acceptation de la situation a été respecté, il faut ensuite discuter avec le couple de la voie d'accouchement, ainsi que du délai de prise en charge. Les sociétés savantes internationales s'accordent sur le fait que le déclenchement immédiat de l'accouchement n'est recommandé que dans un certain nombre de situations mettant en jeu le pronostic maternel. Ces situations incluent la pré-éclampsie, la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), l'hématome rétroplacentaire, l'infection intra-utérine et le sepsis [7,204] ou les autres pathologies à risque vital maternel. Dans les autres cas, et après avoir éliminé ces diagnostics, une expectative permettant d'une part au couple d'entamer un processus de deuil et d'autre part à l'équipe de la maternité d'optimiser l'organisation des soins, peut être proposée sans risque pour la mère [239].

Afin de s'assurer de l'absence de mise en jeu du pronostic maternel dans une situation d'expectative, un interrogatoire sur le déroulé de la grossesse et les circonstances de la mort fœtale, ainsi qu'un examen clinique complet avec dans certains cas un bilan biologique (cf. Q.4.1) devront être réalisés [7,204,240].

Concernant le retour à domicile, il n'existe pas d'étude sur ce sujet, les recommandations anglaises et australiennes stipulent que le retour à domicile est possible [7,241].

Q5.1.2 – Quelle voie d'accouchement en cas de mort fœtale ?

Proposition 5.1.2 – En cas de mort fœtale, il est proposé de privilégier la voie basse en cas d'utérus non cicatriciel. En cas d'utérus cicatriciel, quel que soit le nombre de cicatrices utérines, le déclenchement du travail paraît préférable à une césarienne programmée dans la majorité des cas.

Dans tous les cas, en cas d'urgence vitale maternelle, une césarienne doit être envisagée.

Avis d'expert

Argumentaire :

En cas d'utérus non cicatriciel. Les différentes voies d'accouchement possibles sont l'aspiration chirurgicale (dilatation-évacuation), la voie basse et la césarienne.

Les recommandations américaines sont les seules à proposer la possibilité de la technique de dilatation-évacuation entre 14 et

24 SA [204]. Ces dernières spécifient bien qu'elle doit être réalisée par un opérateur entraîné, et que cette technique peut potentiellement altérer les résultats de l'examen fœtopathologique. Ces recommandations reposent sur des études observationnelles de faible puissance, comparant des femmes déclenchées à des femmes ayant une dilatation-évacuation dans des populations hétérogènes (incluant des interruptions médicales de grossesse aussi bien que des morts fœtales) [242,243]. La conclusion de ces études est que la dilatation-évacuation serait moins souvent associée à des complications maternelles que le déclenchement et notamment à la nécessité de traitement antibiotique chez les femmes (proxy de l'infection intra-utérine). Il s'agit toutefois d'études de faible puissance dans des équipes et des pays habitués à l'aspiration endo-utérine notamment au-delà de 16 SA. Enfin, ces études ne montrent aucune différence sur les autres issues maternelles : transfusion, sepsis, accident thromboembolique.

Les recommandations internationales s'accordent sur le fait que la voie d'accouchement à privilégier est la voie basse après déclenchement du travail. En comparaison à la césarienne, celle-ci présente les avantages d'être associée à moins de douleur, une convalescence plus rapide, et de ne pas générer une cicatrice utérine réduisant ainsi le délai nécessaire avant l'initiation d'une nouvelle grossesse. En comparaison à la dilatation-évacuation, la voie basse permet de préserver le fœtus afin de pouvoir réaliser une analyse fœtopathologique [204,240-245].

Elle permet également de présenter le corps aux parents. Il faut également noter que dans plus de 80 % des cas, le déclenchement du travail permet un accouchement par voie basse dans les 24 heures après le début de la prise en charge [246,247].

En cas d'utérus unicatriciel. Les données de la littérature concernant les femmes avec utérus cicatriciel s'intéressent en majorité au risque de rupture utérine en cas de déclenchement et excluent les femmes avec une mort fœtale.

Cependant, les RPC du CNGOF de 2012 concernant les utérus cicatriciels avaient conclu qu'une tentative de voie basse était préférable à une césarienne en cas de mort fœtale dans un contexte d'utérus unicatriciel (accord professionnel) [248] et il n'y a pas de littérature plus récente justifiant une remise en cause de cet accord professionnel.

En cas d'utérus multicatriciel. Il existe des études descriptives de séries de cas concernant la voie d'accouchement des femmes avec utérus multicatriciel dans un contexte de mort fœtale ou d'IMG [249,250]. Une première étude ne suggère pas de surrisque de rupture utérine chez les femmes présentant un utérus multicatriciel car parmi les dix femmes déclenchées (sans détail sur la méthode) pour mort fœtale, aucune ne présentait de rupture utérine [249]. En revanche, une deuxième étude suggérait un surrisque important de rupture utérine en cas de déclenchement pour mort fœtale ou interruption médicale de grossesse (IMG) à un âge gestationnel médian de 18,5 SA avec de fortes doses de misoprostol (moyenne 955,7 µg). Cette étude rapportait un taux de 11,5 % (n = 3/26) de rupture utérine chez des patientes avec un antécédent d'au moins deux césariennes, versus 0 % (n = 0/60) chez des patientes avec un seul antécédent de césarienne [250]. Il faut noter que cette étude de faible effectif ne permettait pas de différencier les femmes avec antécédent de deux ou plus de deux césariennes, et que les doses de misoprostol reçues par les patientes étaient très élevées par rapport aux pratiques françaises.

Il existe également des études descriptives comparant le risque de rupture utérine en cas de tentative de voie basse sur fœtus vivant en cas d'utérus unicatriciel versus utérus multicatriciel [251,252]. Ces études sont également contradictoires, une étude ne montrant pas de surrisque de rupture utérine ni de transfusion maternelle parmi 975 femmes avec utérus multicatriciel (dont

89 % d'utérus bicatriciel) comparées à 16 915 femmes avec utérus cicatriciel (0,9 % ruptures utérines vs 0,7 %, $p = 0,37$) ; et l'autre étude montrant une augmentation du risque de rupture utérine parmi 1082 femmes avec utérus bicatriciel comparées à 12 535 femmes avec utérus unicatriciel (1,8 % vs 0,9 %, aOR : 2,30, IC95 % : 1,37-3,85) et une augmentation similaire du risque de transfusion maternelle (aOR : 2,00, IC95 % : 1,37-2,82) [252]. Dans ces deux études les femmes pouvaient être déclenchées (30 % dans la première étude et 25 % dans la deuxième) sans qu'il soit spécifié la méthode de déclenchement ni les doses de traitement reçues. Les RPC du CNGOF de 2012 avaient conclu que « le déclenchement du travail paraît préférable à une césarienne programmée en cas d'interruption médicale de grossesse ou de mort *in utero* sur utérus cicatriciel dans la majorité des cas, quel que soit le nombre de césariennes (avis d'experts) » [248]. Aucune nouvelle donnée publiée ne vient contredire ces recommandations qui sont toujours en vigueur.

Au total, il n'y a pas de contre-indication à un accouchement par voie basse, y compris au-delà de deux cicatrices utérines. Les risques associés à chaque voie d'accouchement doivent être expliqués.

7.1.1. Modalités du déclenchement

Q5.1.3.1 – En cas de mort fœtale, la réalisation d'une préparation cervicale par dilateurs osmotiques associée à une prostaglandine, en comparaison à une prostaglandine seule permet-elle de réduire la durée du déclenchement ?

Recommandation 5.1.3.1 – En cas de mort fœtale, il est recommandé de ne pas utiliser de façon concomitante les dilateurs osmotiques et une prostaglandine.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

Recommandation 5.1.3.1 – Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour recommander la réalisation d'une préparation cervicale séquentielle par dilateurs osmotiques avant une administration d'une prostaglandine pour réduire la durée du déclenchement.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE MODÉRÉE**

Argumentaire :

Aucune étude n'a évalué l'intérêt des dilateurs osmotiques dans l'induction du travail dans une population homogène de femmes ayant une mort fœtale. Les dilateurs ont été essentiellement évalués dans la préparation cervicale avant dilatation-évacuation pour un avortement chirurgical, dans l'induction du travail sur enfant vivant, ou dans le cadre d'une interruption médicale de grossesse (IMG). Les études qui ont évalué les dilateurs mécaniques sur enfant vivant utilisent le taux de césarienne et les issues néonatales comme critères de jugement. Leurs résultats ne sont donc pas extrapolables au contexte d'induction du travail après une mort fœtale. Nous nous sommes donc intéressés ici uniquement aux études réalisées chez des femmes ayant une IMG et à l'unique étude ayant également inclus des femmes déclenchées pour mort fœtale en plus des IMG.

D'autre part, il existe deux stratégies d'utilisation des dilateurs osmotiques : soit une pose concomitante à l'administration de prostaglandines, soit une pose la veille de l'administration de prostaglandines.

Utilisation concomitante à l'administration de prostaglandines. En 1996, une étude randomisée unicentrique a évalué la pose de lamineaires concomitamment à l'administration de misoprostol

versus misoprostol seul, dans une population de femmes ayant une mort fœtale ($n = 38$) ou une IMG ($n = 30$) entre 12 et 22 SA [253]. Elle n'a pas montré de bénéfice sur le taux d'accouchement en 24 h sur l'ensemble des femmes (68,6 contre 69,7 %, $p = 0,57$), ni sur le sous-groupe des femmes ayant une mort fœtale (75 % contre 83,3 %, p non renseigné).

En 2022, une étude randomisée multicentrique française a évalué l'intérêt des Dilapans posés sous analgésie péridurale concomitamment à l'administration de misoprostol chez des femmes ayant une IMG entre 15 et 28 SA. Le taux de femmes ayant un travail de plus de 12 h était comparable dans les deux groupes : 49/174 (28,2 %) dans le groupe Dilapans contre 53/173 (30,6 %) dans le groupe contrôle ($p = 0,61$). La durée médiane du travail n'était pas différente dans les 2 groupes : 8,5 h dans le groupe Dilapans contre 9,2 heures dans le groupe contrôle ($p = 0,65$) [254].

Utilisation séquentielle avant l'administration de prostaglandines. Dans ces études, le délai séparant la pose de dilateurs et l'administration de prostaglandines varie de 6 à 24 heures. Une étude randomisée réalisée en 1992 a évalué l'intérêt des Dilapans posés 6 h avant l'administration de Géméprost en cas d'IMG entre 12 et 18 SA [255]. Elle n'a pas montré de différence sur le délai induction-accouchement (15,6 h contre 15,7 h). Le H0 utilisé pour calculer le délai induction-accouchement n'était pas précisé.

Une autre étude randomisée réalisée en 1982 a comparé quatre groupes de femmes ayant une IMG dont l'âge gestationnel n'était pas précisé : 2 groupes de femmes déclenchées par lamineaires posés 8 heures avant le début du déclenchement avec 2 posologies différentes de sulprostone et 2 groupes de femmes déclenchées par sulprostone seule [256]. Elle n'a pas montré de bénéfice sur le taux d'accouchement en moins de 30 heures mais a montré une réduction du délai entre l'administration de sulprostone et l'accouchement dans les groupes avec lamineaires comparés aux groupes sans lamineaires (10,4 h contre 16,7 h et 11,7 h contre 17,5 h, $p < 0,01$).

Enfin, une étude randomisée réalisée en 1998 a comparé trois groupes de femmes ayant une IVG entre 16 et 20 SA : prostaglandines E2 vaginales seules (groupe 1, $n = 41$), associées à des lamineaires posés 24 h avant (groupe 2, $n = 72$), et associées à des lamineaires et des prostaglandines cervicales (groupe 3, $n = 62$) [257]. Elle retrouvait une réduction du délai entre l'administration de prostaglandine et l'accouchement dans le groupe 2 par rapport au groupe 1, 487 minutes (± 321) contre 689 (± 319), $p < 0,01$.

Ces essais randomisés sont anciens, avec des protocoles d'induction qui ne comportaient pas de préparation cervicale par mifépristone et des prostaglandines qui ne sont plus utilisées actuellement en France dans l'induction du travail en cas d'IMG ou de mort fœtale.

Trois études rétrospectives plus récentes ont évalué les dilateurs osmotiques associés à du misoprostol en cas d'IMG, chez des femmes ayant une préparation cervicale par mifépristone 36 heures avant l'administration de prostaglandines. Une étude rétrospective avant-après a évalué l'utilisation des lamineaires posés 6 h avant l'administration de misoprostol [258]. Cette étude a montré une réduction du délai entre la prise de mifépristone et l'accouchement dans le groupe des femmes ayant eu une pose de lamineaires (43,2 h contre 48,5 h, $p < 0,01$). Une autre étude avant-après a comparé un groupe de 383 femmes déclenchées dans le cadre d'une IMG sans dilapans à 108 femmes ayant eu une pose de dilapans la veille [259]. Elle a montré une réduction du délai entre la prise de misoprostol et l'accouchement (7,1 h contre 10,6 h, $p < 0,001$). Enfin, une étude ici-ailleurs a comparé un protocole sans dilapans à un protocole avec dilapans posés la veille du déclenchement par misoprostol, elle a montré une réduction du délai entre première pose de misoprostol et accouchement (4 h 57 contre 8 h, $p < 0,001$) [260].

Dans la plupart de ces études, la pose des dilateurs n'était pas prise en compte dans la détermination du délai induction-

accouchement, ce qui peut être discutable car des contractions sont induites par la présence des dilatateurs [261,262]. De plus, la pose des dilatateurs la veille de l'accouchement est réalisée avec des protocoles d'analgésie variables et est souvent associée à un inconfort voire des douleurs [263,264].

Le bénéfice des dilatateurs osmotiques posés la veille de l'administration de prostaglandine en cas d'IMG ne peut pas être extrapolé à l'induction du travail en cas de mort fœtale. Il est probable que les mécanismes en jeu dans la mise en travail après une mort fœtale ne soient pas superposables à ceux de l'IMG. De plus, leur utilisation séquentielle plusieurs heures avant les prostaglandines peut être à l'origine d'inconfort ou de douleurs pour les femmes.

Au total, la pose de dilatateurs osmotiques concomitante à l'administration de prostaglandine ne permet pas de réduire la durée du travail en cas d'IMG. Par extrapolation, il est probable qu'elle n'ait pas de bénéfice en cas de mort fœtale. Des études randomisées anciennes et des études rétrospectives suggèrent un bénéfice des dilatateurs osmotiques posés la veille de l'administration de prostaglandines pour réduire la durée du travail chez des femmes ayant une IMG. Elle n'a pas été évaluée dans le contexte de la mort fœtale et son utilisation pourrait contribuer à un vécu plus douloureux du déclenchement pour les femmes.

Q5.1.3.2 – En cas de mort fœtale, la réalisation d'une préparation cervicale par mifépristone associée à une prostaglandine en comparaison à une prostaglandine seule permet-elle de réduire la durée déclenchement–accouchement ?

Recommandation 5.1.3.2 – En cas de mort fœtale, il est recommandé de prescrire un traitement par mifépristone 200 mg au moins 24 heures avant de débiter la prise de prostaglandine pour réduire le délai déclenchement–accouchement.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Introduction :

La mifépristone est un stéroïde de synthèse à action anti-progestative, c'est-à-dire qu'elle se fixe sur les mêmes récepteurs et entraîne une reprise de l'activité utérine spontanée et une augmentation de la sensibilité myométriale aux prostaglandines [265]. En cas d'interruption de grossesse pour motif médical au deuxième trimestre, la prise préalable d'une dose orale de 200 mg de mifépristone 24 à 48 h avant le déclenchement a montré son efficacité pour réduire la durée déclenchement–accouchement qui, comme dans le contexte de mort fœtale, est susceptible d'améliorer le vécu de la situation [266,267]. Néanmoins, le mécanisme antagoniste des récepteurs de la progestérone pourrait paraître moins utile en cas de mort fœtale où on suppose une diminution de l'expression des récepteurs de la progestérone. Il paraît donc important d'évaluer l'intérêt de ce traitement préalable sur la durée déclenchement–accouchement.

Argumentaire :

Dans le contexte de mort fœtale, il existe seulement deux essais contrôlés randomisés en double aveugle de faible effectif ayant comparé l'utilisation de la mifépristone associée à une prostaglandine (misoprostol) versus l'utilisation du misoprostol seul [268,269]. Le premier essai incluait des femmes ($n = 176$) présentant une mort fœtale entre 14 et 28 SA + 6 jours [268]. Dans le premier groupe, une dose de 200 mg de mifépristone était donnée 24 h avant de débiter du misoprostol (per os 200 µg/3 heures) tandis que dans le deuxième groupe, un comprimé placebo était donné 24 heures avant de débiter le misoprostol aux mêmes doses. Le critère de jugement principal, évacuation complète du contenu utérin (placenta et fœtus) sans nécessité

d'intervention chirurgicale dans les 48 heures, était comparable entre les deux groupes. Le délai déclenchement–accouchement, défini par le délai entre la première prise de misoprostol et l'accouchement, était l'un des critères de jugement secondaires et sa médiane était réduite de manière significative dans le groupe qui recevait la mifépristone, comparé au groupe qui recevait le placebo (7 h vs 12 h, $p < 0,001$).

Le deuxième essai incluait des femmes ($n = 105$) présentant une mort fœtale après 20 SA. La randomisation était stratifiée sur l'âge gestationnel ($< \text{ou} \geq 26$ SA) [269]. Un groupe recevait de la mifépristone 200 mg 36 à 48 heures avant du misoprostol par voie vaginale (avec une dose variant selon l'âge gestationnel) tandis que l'autre groupe recevait un placebo puis du misoprostol. La durée déclenchement–accouchement définie de la même manière que précédemment, était l'un des critères de jugement principaux et sa moyenne était significativement plus courte dans le bras recevant la mifépristone (9,8 h vs 16,3 h, $p < 0,001$).

Les autres études existant sur le sujet sont toutes rétrospectives et de qualité méthodologique moindre [270–273].

Il n'existe aucune donnée concernant la dose optimale de mifépristone pour le déclenchement en cas de mort fœtale. Une méta-analyse concernant le déclenchement par mifépristone sur grossesse vivante comparait des doses de 50, 200, 400 et 600 mg de mifépristone à un placebo et montrait que la dose minimale efficace était de 200 mg (RR : 2,13, IC95 % : 1,15–3,97) d'obtenir un col favorable ou un début de travail dans les 72 h par rapport au placebo [274]. Un essai contrôlé randomisé comparant une dose de 200 mg ($n = 35$) à une dose de 600 mg ($n = 35$) administré 36 à 48 h avant un déclenchement par misoprostol pour interruption médicale de grossesse entre 13 et 20 SA, montrait des durées déclenchement–accouchement similaires entre les deux groupes (respectivement 6,9 h [1,5,8] versus 6,9 h [3,5,7,8], $p = 0,97$) [275].

Aucune donnée de qualité suffisante n'existe quant à la morbidité maternelle engendrée par un tel traitement, mais en faisant un parallèle avec son administration dans le cadre des interruptions médicales de grossesse, il semble que cette morbidité soit très faible [265,276].

De plus, une durée de travail longue est associée à une insatisfaction maternelle lors de l'accouchement d'un enfant vivant et à un mauvais vécu d'une situation déjà difficile en cas d'interruption médicale de grossesse ou de mort fœtale [277]. Il paraît donc pertinent de chercher à réduire cette durée.

Au total, chez les femmes présentant une mort fœtale après 14 SA, la mifépristone 200 mg administrée 24 à 36 heures avant de débiter le déclenchement est efficace pour réduire le délai déclenchement–accouchement.

Q5.1.3.3 – En cas de mort fœtale, l'utilisation de misoprostol par voie vaginale versus par voie orale permet-elle de réduire la durée déclenchement–accouchement ?

Recommandation 5.1.3.3 – Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation concernant la voie d'administration (vaginale ou orale) du misoprostol pour réduire la durée déclenchement–accouchement dans la prise en charge d'une mort fœtale.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Introduction :

Le misoprostol permet de provoquer des contractions utérines de manière efficace pour le déclenchement d'un accouchement. Il est rapidement absorbé par voie orale et vaginale mais sa concentration sérique semble plus prolongée lorsqu'il est administré par voie vaginale et il semble qu'il y ait également une action

locale [278]. La voie vaginale est néanmoins plus invasive pour la femme et pourrait être moins bien tolérée car elle multiplie les examens intimes. La question de l'efficacité de la voie vaginale comparée à celle de la voie orale est donc importante pour une meilleure prise en charge des femmes.

Argumentaire :

Une méta-analyse de la *Cochrane*, publiée en 2010, a inclus 38 essais randomisés contrôlés avec un total de 3490 femmes. Cette méta-analyse comparait les différentes voies d'administration du misoprostol entre elles, ainsi que l'utilisation du misoprostol par rapport à d'autres méthodes d'induction du travail et au placebo, dans le contexte spécifique de grossesses non viables au deuxième trimestre, c'est-à-dire mort fœtale ou d'interruption médicale de grossesse (IMG) [247]. Neuf études incluait des morts fœtales mais aucune analyse de sous-groupe selon le type de grossesse non viable n'était réalisée car les auteurs ne pouvaient pas différencier les résultats selon l'indication du déclenchement (mort fœtale ou IMG). Les résultats de cette méta-analyse concernant la comparaison du misoprostol par voie vaginale ($n = 338$) à la voie orale ($n = 302$) rapportait des résultats en faveur de l'administration par voie vaginale pour la durée moyenne déclenchement-accouchement (différence moyenne : $-5,54$ h, IC95 % : $-8,92$ à $-2,16$), mais avec une hétérogénéité très forte entre les études ($I^2 = 87,3$ %) liée à des doses et des rythmes d'utilisation du misoprostol très variables selon les études.

Lorsque l'on restreint l'analyse des données de la littérature aux études s'étant intéressées uniquement au contexte de mort fœtale, on dispose de trois essais randomisés de qualité basse, publiés entre 2003 et 2004, avec des schémas d'administrations et des doses de misoprostol variables [279-281]. L'un de ces trois essais [280], incluant 80 femmes avec mort fœtale > 16 SA, comparait des doses de misoprostol administrées par voie orale deux fois supérieures et trois fois plus fréquentes ($400 \mu\text{g}/4$ h) que celles administrées par voie vaginale ($200 \mu\text{g}/12$ h). Cet essai rapportait une plus grande efficacité de la voie orale sur le délai déclenchement-accouchement. Les deux autres essais ont inclus respectivement 38 et 35 femmes, et comparaient la voie vaginale versus la voie orale avec des doses de $200 \mu\text{g}/6$ h pour l'une des études [279] et $100 \mu\text{g}/4$ h pour l'autre [281]. Le premier essai était en faveur de la voie vaginale concernant la durée déclenchement-accouchement, l'autre essai ne montrait pas de différence significative entre les deux voies.

Enfin, en France, la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) du misoprostol dans le contexte du déclenchement en cas de mort fœtale au-delà de 14 SA existe seulement pour la voie orale du médicament.

Au total, en raison de l'insuffisance des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement l'administration de misoprostol par voie orale par rapport à celle par voie vaginale pour réduire la durée déclenchement-accouchement en cas de mort fœtale.

Q5.1.3.4 – En cas de mort fœtale, l'utilisation de misoprostol par voie vaginale versus par voie orale réduit-elle la morbidité maternelle ?

Recommandation 5.1.3.4 – Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation concernant la voie d'administration (vaginale ou orale) du misoprostol à privilégier pour réduire la morbidité maternelle dans la prise en charge d'une mort fœtale.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Introduction :

La voie d'administration du misoprostol ne semble pas modifier significativement son efficacité puisque, quelle que soit la voie utilisée, on observe dans la majorité des cas, un accouchement dans les 24 heures après le début de l'administration. Il est néanmoins important de privilégier le mode d'administration présentant le moins d'effets secondaires associés.

Argumentaire :

Une méta-analyse de la *Cochrane*, publiée en 2010, a inclus 38 essais randomisés contrôlés et 3490 femmes, et comparait le misoprostol administré par voie vaginale, orale, sublinguale, à d'autres méthodes d'induction du travail et au placebo dans un contexte de grossesse non viable, c'est-à-dire mort fœtale ou interruption médicale de grossesse (IMG) au deuxième trimestre [247]. Neuf études incluait des morts fœtales mais aucune analyse de sous-groupe selon le type de grossesse non viable n'était réalisée car les auteurs ne pouvaient pas différencier les résultats selon l'indication du déclenchement (mort fœtale ou IMG). Cette méta-analyse rapportait des taux de fièvre (9,7 % par voie vaginale versus 13,0 % par voie orale, RR : 0,74 ; IC95 % : 0,42-1,3) et de troubles digestifs (nausées : 15,1 % vs 17,3 %, RR : 0,69 ; IC95 % : 0,42-1,13), vomissements (18,0 % vs 24 %, RR : 0,71 ; IC95 % : 0,48-1,07) et diarrhée (8,1 % vs 8,9 %, RR : 0,88 ; IC95 % : 0,24-3,26) comparables entre les deux voies d'administration.

Lorsque l'on analyse les études s'étant spécifiquement intéressées aux déclenchements des morts fœtales [279,281], il n'y a pas de différence en termes de troubles digestifs (nausées et vomissements) ni de fièvre pendant le travail.

À ce jour, il n'existe aucune étude ayant évalué la dose maximale quotidienne recommandée de misoprostol que ce soit par voie orale ou par voie vaginale. Néanmoins, des approximations ont été faites grâce aux études comparant différentes doses et intervalles de misoprostol entre eux. Dans la méta-analyse de la *Cochrane* de 2010 [247], les auteurs comparaient les effets de faibles doses d'administration quotidienne (moins de $800 \mu\text{g}/24$ h) par rapport à des doses modérées (entre 800 et $2400 \mu\text{g}/24$ h) [282,283], ainsi que des doses modérées par rapport à doses élevées (supérieures à $2400 \mu\text{g}/24$ h) [284]. Ils évaluaient l'efficacité (accouchement dans les 24 h) et les effets secondaires (nausées, vomissements, diarrhée). Plus la dose quotidienne était élevée, plus le taux d'accouchement dans les 24 heures était élevé. Bien que le taux d'effets secondaires augmentait avec la dose quotidienne, il n'était pas montré de différence significative. En raison de cette absence de différence significative, les recommandations du CNGOF (2013), de la FIGO [285] et de l'OMS [286] suggèrent de ne pas établir de dose maximale. La dose maximale quotidienne est donc considérée comme celle permettant d'obtenir l'accouchement par voie basse.

Au total, en cas de mort fœtale ou d'IMG, il n'y a pas de différence entre le misoprostol par voie vaginale et le misoprostol par voie orale concernant le taux d'effets secondaires décrits dans la littérature. La dose maximale quotidienne est la dose permettant d'obtenir l'accouchement par voie basse.

Q5.1.3.5 – En cas de mort fœtale, l'utilisation de misoprostol en comparaison à d'autres prostaglandines permet-elle de réduire la durée déclenchement-accouchement ?

Recommandation 5.1.3.5 – Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation concernant le choix de la prostaglandine dans la prise en charge d'une mort fœtale afin de réduire la durée du déclenchement.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE BASSE**

Introduction :

Il n'existe actuellement pas de méthode de déclenchement recommandée en France. Le contexte de mort fœtale est un contexte bien particulier où il paraît encore plus important pour la femme que la durée déclenchement–accouchement soit la plus courte possible.

Argumentaire :

La majorité des recommandations internationales se basent sur les résultats d'études comparant le misoprostol (analogue prostaglandines E1) aux autres prostaglandines dans le cadre du déclenchement avec grossesse évolutive ou interruption médicale de grossesse (IMG). Seule une méta-analyse de la *Cochrane*, publiée en 2010, a inclus des études s'intéressant aux morts fœtales. Cette méta-analyse incluait 38 essais randomisés contrôlés et 3490 femmes, et comparait le misoprostol administré par voie vaginale, orale, sublinguale, à d'autres méthodes d'induction du travail et au placebo dans un contexte de grossesse non viable, c'est-à-dire de mort fœtale ou d'IMG au deuxième trimestre [247]. Les autres prostaglandines utilisées dans les groupes de comparaison étaient les prostaglandines E2 (PGE2) et les prostaglandines E1 (PGE1, gemeprost). Neuf études incluaient des morts fœtales mais aucune analyse de sous-groupe selon le type de grossesse non viable n'était réalisée car les auteurs ne pouvaient pas différencier les résultats selon l'indication du déclenchement (mort fœtale ou IMG). À noter que dans l'analyse concernant la durée déclenchement–accouchement, toutes les études incluaient des morts fœtales. Cette méta-analyse ne rapportait pas de différence sur la durée déclenchement–accouchement entre les différents traitements (différence moyenne : 2,22 h, IC95 % : -14,44 à 18,87 pour la comparaison des PGE1 au misoprostol et différence moyenne : -1,71 h, IC95 % : -10,05 à 6,63 pour la comparaison des PGE2 au misoprostol). Il n'y avait pas non plus de différence concernant l'autre critère d'efficacité du traitement, l'accouchement dans les 24 h.

Au total, du fait de l'insuffisance des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement l'utilisation du misoprostol par rapport à une autre prostaglandine chez les femmes présentant une mort fœtale pour réduire la durée déclenchement–accouchement.

Q5.1.3.6 – En cas de mort fœtale, l'utilisation de misoprostol en comparaison aux autres prostaglandines permet-elle de réduire la morbidité maternelle ?

Recommandation 5.1.3.6 – Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation concernant le choix de la prostaglandine dans la prise en charge d'une mort fœtale pour réduire le risque de morbidité maternelle.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Introduction :

Si l'efficacité de la plupart des méthodes de déclenchement est comparable dans les études, l'analyse de la morbidité qui peut leur être associée est importante afin de garantir la sécurité maternelle et fœtale. Dans le contexte de mort fœtale seule la morbidité maternelle nous intéresse.

Argumentaire :

Seule une méta-analyse de la *Cochrane*, publiée en 2010, a inclus 38 essais randomisés contrôlés avec un total de 3 490 femmes, et comparait le misoprostol administré par voie vaginale, orale, sublinguale, à d'autres méthodes d'induction du travail, et au placebo dans un contexte de grossesse non viable, c'est-à-dire de mort fœtale ou d'interruption médicale de grossesse (IMG) au deuxième trimestre [247]. Neuf études incluaient des morts fœtales mais aucune analyse de sous-groupe selon le type de grossesse non viable n'était réalisée car les auteurs ne pouvaient pas différencier les résultats selon l'indication

du déclenchement (mort fœtale ou IMG). Cette méta-analyse montrait, à partir d'un seul essai, une réduction significative des nausées et des diarrhées avec l'utilisation du misoprostol par voie vaginale (9,4 %, 15/60) comparé à l'utilisation d'une autre prostaglandine E2 avec ou sans autres agents (42,4 % 28/66). Cette différence n'était évaluée que sur un essai incluant 126 femmes (déclenchées pour IMG ou mort fœtale) randomisées dans un groupe où elles recevaient du misoprostol vaginal (600 µg puis 400 µg/4 h) ou dans un groupe où elles recevaient une prostaglandine E2 (10 mg/6 h) associée à de l'oxytocine [287].

Au total, du fait de l'insuffisance des données de la littérature, il n'y a pas d'argument pour proposer préférentiellement l'utilisation du misoprostol par rapport à une autre prostaglandine chez les femmes présentant une mort fœtale pour réduire le risque de morbidité maternelle.

Q5.1.4 – Quelles modalités de déclenchement en cas d'utérus cicatriciel ?

Proposition Q5.1.4 – En cas de déclenchement dans un contexte d'utérus cicatriciel, il est proposé d'utiliser du misoprostol aux doses minimales nécessaires quel que soit l'âge gestationnel.
Avis d'expert

La majorité des études sur le déclenchement du travail en cas de mort fœtale exclut les femmes avec un utérus cicatriciel. Il est donc impossible de se baser sur la littérature pour émettre des recommandations de prise en charge de ces femmes. Les seules études incluant des femmes avec un utérus cicatriciel sont des études rétrospectives, décrivant la voie d'accouchement des femmes avec une mort fœtale selon des protocoles extrêmement variés en termes de dose et de rythme d'administration des prostaglandines ou de l'oxytocine [249,288–291]. Ces études montrent que les femmes accouchent dans plus de 95 % des cas par voie basse, sans risque augmenté d'hémorragie du post-partum, ou d'infection en comparaison aux femmes sans utérus cicatriciel. Le risque de rupture utérine semble être associé à la dose de misoprostol reçue (> 2400 µg/24 h) et à l'utilisation séquentielle de plusieurs utéro-toniques [292].

Il paraît justifié chez ces femmes de réaliser une préparation préalable cervicale à la mifépristone ainsi que d'utiliser la dose minimale efficace des thérapeutiques (prostaglandines et oxytocine), et/ou d'augmenter le délai entre les prises [293].

La RTU du misoprostol spécifique d'ailleurs qu'en cas d'utérus cicatriciel entre 14 et 31 SA, il est nécessaire de diviser par deux les doses (initiale et de renouvellement) ainsi que de ne pas dépasser 600 µg/24 h de misoprostol [294]. Les doses délivrées seront donc de 100 à 200 µg toutes les 4 à 6 h au lieu de 200 à 400 µg dans le cas des utérus non cicatriciels.

Au-delà de 31 SA, la RTU du misoprostol spécifique qu'il n'est pas recommandé d'utiliser ce traitement avec ces doses, sans qu'aucune méthode alternative ne soit proposée.

Cependant, le groupe d'experts considère qu'il est envisageable de réaliser un déclenchement après 31 SA selon les mêmes modalités qu'avant 31 SA. Une vigilance particulière devra être mise en place concernant le risque de rupture utérine.

Q5.1.5 – Quelle analgésie proposer pendant le travail ?

Proposition Q5.1.5 – Il est proposé de mettre en place une analgésie périmédullaire dès le début du déclenchement si la patiente le souhaite, quel que soit l'âge gestationnel. En cas de contre-indication à cette dernière, une analgésie par morphiniques intraveineux (réfifentanil en première intention) en mode auto contrôlé pourra être proposée.

Avis d'expert

Q5.1.6. Synthèse des modalités de déclenchement (Suppl Fig. S4)

Argumentaire :

Il existe très peu d'études et de recommandations spécifiques concernant l'analgésie des patientes présentant une mort fœtale [295,296]. Cette question est pourtant importante pour le bon déroulement de l'accouchement dans ce contexte particulier où la douleur provoquée par le déclenchement pourrait aggraver le vécu de la situation déjà difficile.

Dans le contexte de mort fœtale, une étude a évalué l'association entre le type d'analgésie et la durée du travail. Elle comparait 22 patientes recevant une analgésie péridurale à 22 patientes recevant une analgésie par dérivés morphiniques [295]. Les patientes étaient appariées sur la parité et l'âge gestationnel et recevaient les mêmes méthodes de maturation cervicale et de déclenchement. On observait une durée moyenne du premier stade du travail plus courte chez les patientes recevant une analgésie péridurale comparé aux femmes recevant une analgésie par voie veineuse (5,4 h vs 8,7 h, $p = 0,02$) ; il n'y avait en revanche pas de différence sur la durée du deuxième stade.

En l'absence de données sur la prise en charge de la douleur lors du déclenchement du travail en contexte de mort fœtale, une analyse de la littérature concernant les interruptions médicales de grossesse a été réalisée. En effet, le mode d'accouchement et le contexte psychologique comportent des similitudes. Une revue systématique de la littérature s'est intéressée aux interruptions médicales de grossesse au deuxième trimestre [297]. Sept études regroupant 453 patientes ont été analysées. Le faible nombre d'études, le risque élevé de biais et la variété des traitements comparés n'avaient pas permis de réaliser une méta-analyse. L'utilisation prophylactique d'AINS chez des femmes ne recevant pas d'analgésie périmédullaire était aussi efficace que l'association paracétamol et codéine sur la douleur mais 80 % des patientes avaient eu besoin d'un complément d'analgésie par morphiniques par voie intraveineuse. Les AINS avaient été également comparés au paracétamol et se révélaient aussi efficaces sur les douleurs du déclenchement. Il faut cependant noter que les scores médians de douleurs restaient élevés (7 à 8 d'ENS/10). Un essai randomisé inclus dans cette revue systématique, avait comparé la *patient controlled epidural analgesia* (PCEA) ($n = 17$) à la *patient controlled analgesia* (PCA) intraveineuse de fentanyl ($n = 20$) et n'avait pas retrouvé de différence entre les scores de douleurs maximums ni de satisfaction entre les deux groupes [298]. Une autre étude également incluse avait comparé deux stratégies d'administration d'analgésie péridurale (bolus intermittents ou débit continu, $n = 52$ dans chaque groupe) sans différence sur les scores de douleur mais au prix de plus d'effets secondaires dans le groupe débit continu [299]. En revanche, le bloc paracervical et le protoxyde d'azote inhalé étaient inefficaces sur la douleur [299]. Aucune des études ne rapportait de différence en termes de succès de la voie basse ou de durée du déclenchement.

Au total, les données de la littérature ne permettent pas de préciser les modalités spécifiques concernant l'analgésie périmédullaire ou intraveineuse dans le contexte d'une mort fœtale. Cependant, il est établi que la technique la plus performante pour le travail obstétrical est la *patient control epidural analgesia* (PCEA) ou *patient intermittent epidural bolus* (PIEB) [300-303]. Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour prendre en compte l'âge gestationnel dans la décision de proposer ou non une analgésie périmédullaire. En cas de contre-indication à l'analgésie périmédullaire, un morphinique (le rémifentanyl en première intention) en mode PCA pourra être proposé. Le choix de la technique analgésique doit bien sûr tenir compte des contre-indications liées aux antécédents de la patiente ainsi qu'à la présence d'éventuelles anomalies acquises de l'hémostase liées à l'étiologie de la mort fœtale (cf. 6.1).

Proposition 5.1.6 – En cas de mort fœtale, le groupe d'experts propose la prise en charge suivante :

- Une possibilité de retour à domicile avant le déclenchement, si celui-ci est souhaité par la patiente et en l'absence de situation à risque vital maternel.
- La prise de 200 mg de mifépristone au moins 24 h avant le début du déclenchement. La patiente doit être informée de la possibilité de début de travail après la prise de ce traitement.
- L'utilisation de dilateurs osmotiques n'a pas démontré son efficacité dans la prise en charge des morts fœtales et n'est donc pas proposée.
- Une analgésie périmédullaire dès le début du déclenchement si la patiente le souhaite, ou une analgésie par morphiniques intraveineux en cas de contre-indication.
- En cas d'utérus non cicatriciel :
 - Entre 14 et 31 SA : Un déclenchement par misoprostol 400 µg toutes les 4 h par voie orale ou vaginale.
 - À partir de 32 SA : Les méthodes de déclenchement utilisées sur fœtus vivant sont possibles. En cas de déclenchement par misoprostol, la dose maximale préconisée est de 200 µg toutes les 4 h.
- En cas d'utérus unicatriciel :
 - La tentative de voie basse est à privilégier dans la majorité des cas après discussion avec la patiente sur la balance bénéfices/risques entre les deux voies d'accouchement (voie basse ou césarienne).
 - Entre 14 et 31 SA : Un déclenchement par misoprostol 200 µg toutes les 4 h par voie orale ou vaginale, sans dépasser la dose de 600 µg/24 h.
 - À partir de 32 SA : Les méthodes de déclenchement utilisées sur fœtus vivant sont possibles.
- En cas d'utérus multicatriciel :
 - La voie basse doit être privilégiée dans la majorité des cas.
 - Si celle-ci est choisie, le même protocole que pour l'utérus unicatriciel pourra s'appliquer.
 - Dans tous les cas, l'objectif est de rompre la poche des eaux le plus tôt possible afin de réduire la durée déclenchement-accouchement.

Avis d'expert

Argumentaire :

La méthodologie choisie pour comparer les méthodes de déclenchement était celle des questions PICO [11]. Cette méthodologie permet de répondre à des questions précises et prédéfinies dans une population donnée, et est adaptée à la comparaison de deux prises en charge. Les critères de jugement choisis pour comparer les méthodes de déclenchement dans une population de femme avec mort fœtale étaient : pour l'efficacité, la durée entre le début du déclenchement et l'accouchement, et pour la morbidité maternelle, les effets secondaires potentiels attribués à ces méthodes.

Ces PICO ont permis de recommander de ne pas utiliser de façon concomitante les dilateurs osmotiques et une prostaglandine, d'administrer de la mifépristone 200 mg au moins 24 h avant le début de déclenchement mais n'ont pas permis de recommander une méthode de déclenchement par rapport à une autre du fait d'une littérature peu abondante. En effet, lorsque l'on s'intéresse à une population de patientes avec une mort fœtale, aucune étude bien menée avec une puissance suffisante n'a permis de montrer la supériorité en termes d'efficacité ou de réduction de la morbidité d'une méthode de déclenchement par rapport à une autre.

En pratique, la majorité des études sont réalisées dans une population hétérogène (mort fœtale ou interruption médicale de grossesse). Elles comparent le misoprostol par voie orale, vaginale ou sublinguale avec des doses très variables, à une autre voie d'administration du misoprostol, une autre prostaglandine ou à de l'oxytocine. Les résultats de ces études sont très souvent

contradictoires. Par ailleurs, la seule étude existant concernant le déclenchement mécanique en cas de mort fœtale est un essai randomisé égyptien comparant 100 femmes déclenchées par Ballon de Cook à 100 femmes déclenchées par Sonde de Foley pour mort fœtale au-delà de 20 SA. Cet essai ne montrait pas de différence significative entre les deux méthodes concernant l'efficacité et la sécurité de ces dernières [304].

Lorsque l'on examine les recommandations internationales, la molécule et la voie d'administration privilégiées sont soit le misoprostol par voie vaginale, car certaines sociétés savantes ont retenu qu'il présentait moins d'effets secondaires, soit aucune recommandation n'est formulée en raison d'un manque de données fiables [7,204,305]. Il faut noter que les recommandations en faveur de la voie vaginale s'appuient sur deux articles incluant respectivement 38 et 80 patientes [278,279], avec des taux très variables et contradictoires d'effets secondaires. En France, la recommandation temporaire d'utilisation du misoprostol précise que la voie d'administration est la voie orale [294]. Il n'y a toutefois pas d'argument formel pour recommander une voie plutôt que l'autre.

Enfin, il paraît raisonnable de réévaluer chaque situation de déclenchement après 24 heures et de discuter de la méthode pour la poursuite du déclenchement.

7.2. Post-partum immédiat

Q5.2.1 – Quelle prise en charge de la montée laiteuse ?

Proposition 5.2.1 – Il est proposé de prescrire de la cabergoline en post-partum immédiat afin d'éviter une montée laiteuse quel que soit l'âge gestationnel de la mort fœtale, après avoir discuté des effets secondaires du traitement avec la patiente.

Avis d'expert

Argumentaire :

Dans le contexte de mort fœtale, la montée laiteuse peut aggraver le vécu d'une situation déjà difficile. Ce phénomène naturel lié à la chute hormonale dans le post-partum semble pouvoir se produire dès 16 semaines d'aménorrhée [306].

Les recommandations pour la pratique clinique du CNGOF de 2015 portant sur la gestion du post-partum spécifiaient qu'il n'y avait pas « d'argument scientifique pour recommander des mesures non pharmacologiques pour l'inhibition de la lactation (accord professionnel) » [307]. Depuis ces RPC, aucune étude publiée n'est en faveur de traitement non pharmacologique de la montée laiteuse.

Concernant les traitements pharmacologiques, les RPC de 2015 spécifiaient : « En raison de leurs potentiels effets secondaires (dérivés de l'ergot de seigle), les traitements pharmacologiques de l'inhibition de la lactation ne devraient pas être proposés de façon systématique aux femmes qui ne souhaitent pas allaiter (accord professionnel) ». Les effets secondaires fréquents liés à la cabergoline sont la somnolence, l'hypotension orthostatique, des symptômes dépressifs, des troubles digestifs, des bouffées de chaleur et une fatigue. Une revue systématique récente de la littérature incluant six essais randomisés montrait néanmoins que ces effets indésirables étaient limités et spontanément résolutifs, et que la cabergoline était efficace pour empêcher une montée laiteuse [308].

Les contre-indications d'après l'ANSM sont : hypersensibilité à la substance active, à d'autres alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle, une insuffisance hépatique sévère, une pré-éclampsie ou une éclampsie, une hypertension du post-partum ou une hypertension non contrôlée, des antécédents de fibroses pulmonaires, péricardiques ou rétro-péritonéales, de psychose ou de situation à risque de psychose post-partum [309].

Le contexte de mort fœtale est particulier, et en l'absence de contre-indication au traitement par cabergoline, la balance bénéfique/risque semble être en faveur de ce traitement, après accord de la patiente et information des effets secondaires potentiels des médicaments.

Q5.2.2 – Hospitalisation post accouchement et sortie à domicile

Proposition 5.2.2 – Il est proposé de prévoir une hospitalisation courte dans les suites de l'accouchement dont la durée doit être adaptée au cas par cas selon le risque ou la survenue de complications maternelles. Un délai pour la consultation de synthèse post-partum doit être donné à la patiente avant la sortie.

Avis d'expert

Argumentaire :

L'hospitalisation après l'accouchement doit permettre une évaluation des risques de complications maternelles et permettre d'offrir un soutien émotionnel. Les patientes accouchant après une mort fœtale ont un surrisque de morbidité maternelle (RRa : 2,30 ; IC95 % : 1,77–3,00 pour les femmes sans comorbidités et RRa : 4,80 ; IC95 % : 4,11–5,59 pour les femmes avec comorbidités) [310]. L'objectif principal de l'hospitalisation est donc de surveiller l'absence de complication maternelle et de gérer les complications potentielles qui peuvent survenir, tout en apportant un soutien émotionnel. En l'absence de complication (anémie sévère, hémorragie, hypertension, pré-éclampsie, sepsis et signes thromboemboliques) pendant les 24 premières heures suivant l'accouchement et selon le souhait de la patiente, une sortie pourra être envisagée. Un suivi à domicile et un soutien psychologique seront proposés systématiquement (cf. Q6.3.3). Les conseils concernant la contraception du post-partum et les motifs de consultation en urgence sont les mêmes qu'en cas de naissance vivante [307]. Les délais de rendez-vous de consultation post-partum et du rendez-vous de consultation de synthèse post-mortem doivent être fournis à la patiente avant sa sortie.

8. Champ 6 – Annonce d'une mort fœtale et accompagnement des parents

Q6.1 – L'annonce d'une mort fœtale

Proposition 6.1.1 – Il est proposé de porter une attention particulière à la façon d'annoncer la mort fœtale afin d'éviter de majorer la détresse des parents, en s'adaptant à la singularité de chaque situation.

Avis d'expert

La mort fœtale est un événement brutal et impréparé, inconcevable pour les parents, pour qui la grossesse est un projet porteur de vie et d'espoir [311]. L'annonce de la mort fœtale est souvent vécue comme un traumatisme, qui impacte de façon durable l'équilibre psychique de la femme et du co-parent [312]. La façon d'annoncer peut parfois accroître la détresse des parents [313]. Aussi, même s'il n'existe pas de bonne façon d'annoncer une mauvaise nouvelle, certaines peuvent être moins dévastatrices que d'autres » [314].

Pour les soignants, l'annonce de la mort fœtale est une situation complexe et anxiogène, qui reste, malgré l'expérience, difficile tant les situations sont singulières et les réactions des parents impossibles à anticiper. Dans une étude française récente réalisée auprès de 193 médecins travaillant en centre de diagnostic prénatal, 49 % d'entre eux admettaient se sentir en difficulté lors de l'annonce d'une pathologie fœtale [315]. On peut penser que l'annonce de la mort fœtale peut représenter une difficulté

comparable, qui ne concerne pas uniquement des médecins spécialisés mais l'ensemble des gynécologues-obstétriciens et des sage-femmes.

Bien que l'annonce ne puisse faire l'objet d'un algorithme de prise en charge, certains grands principes peuvent être énoncés. Des guides d'annonce ont été élaborés à partir de l'expérience médicale en oncologie. L'un des plus utilisés détaille sous l'acronyme SPIKES (*Setting-up the interview, assessing the patient's Perception, obtaining the patient's Invitation, giving Knowledge and information to the patient, addressing the patient's emotions with Empathic responses, Strategy and Summary*), les différentes étapes de l'annonce d'une mauvaise nouvelle en médecine [316]. Cependant, le contexte de la périnatalité comporte des spécificités qui doivent être prises en compte (Suppl Fig. S5).

Le contexte de cette annonce est variable : elle peut être impréparée pour le soignant, lorsqu'elle est découverte au cours d'une échographie de dépistage par exemple, ou être différée lorsqu'elle a été diagnostiquée par un premier soignant (sage-femme, médecin junior) qui sera différent du soignant qui annonce (médecin senior). Il n'existe pas de donnée qui permette de recommander quel type de professionnel (médecin, sage-femme) peut faire l'annonce. Cependant, il est souhaitable qu'un professionnel se sentant en difficulté dans cette situation puisse confier l'annonce à un médecin senior et se positionner davantage comme un soutien au cours de cette annonce. Il est également souhaitable que les médecins en formation ne soient pas exclus de ces entretiens d'annonce afin de permettre leur formation par le compagnonnage.

Proposition 6.1.2 – Il est proposé, lorsque cela est possible, de prendre connaissance préalablement à l'annonce des éléments disponibles informant sur le motif de consultation, le contexte de la grossesse et les facteurs de vulnérabilité sociale ou psychologique éventuels.

Avis d'expert

Le recueil des informations disponibles préalablement à l'annonce, lorsque cela est possible, permet au soignant d'appréhender le contexte de survenue de la grossesse (antécédents médicaux et obstétricaux), de pressentir une situation de vulnérabilité sociale ou psychologique et d'évaluer le degré d'anticipation de cette nouvelle selon le motif de consultation de la femme (consultation de dépistage systématique ou anxiété devant une baisse des mouvements fœtaux).

Proposition 6.1.3 – Il est proposé, lorsque cela est possible, de faire l'annonce de mort fœtale en binôme médecin/sage-femme ou d'organiser un relais avec les autres professionnels de santé en charge de la femme pour permettre une continuité dans l'accompagnement.

Avis d'expert

Il est souhaitable de réunir les conditions de calme nécessaires au déroulement d'un entretien, en évitant d'être interrompu durant l'annonce, si l'organisation de service le permet.

Il peut être souhaitable d'être en binôme, médecin et sage-femme, afin de permettre au couple de trouver un relais dans les interlocuteurs. En revanche, il est préférable d'être peu nombreux au moment de l'annonce, car un trop grand nombre pourrait être perçu par les parents comme intrusif ou voyeuriste. En préalable à tout échange, il est indispensable que chaque soignant se présente afin de permettre à la femme et au co-parent d'identifier les différents intervenants et leur fonction.

Le diagnostic est confirmé par l'échographie et il est proposé de ne pas se précipiter pour annoncer mais de prendre le temps

nécessaire pour se préparer. Il est parfois important de préciser aux parents qu'un temps d'examen silencieux est nécessaire avant de pouvoir rendre des conclusions. Ces quelques secondes ou minutes d'attente plongent la femme et le co-parent dans une anxiété préparatoire et les signes non verbaux distillés par le praticien (expression faciale, silences) permettent d'introduire un changement dans le déroulement de la consultation et installent une solennité qui coïncide avec la gravité de la situation. Une inadéquation entre le climat instauré, les signes non verbaux et le contenu de l'annonce rendrait celle-ci totalement incompréhensible et probablement encore plus violente.

Proposition 6.1.4 – Il est proposé, une fois le diagnostic confirmé, que l'annonce soit faite en utilisant des mots simples, sans ambiguïté et d'éviter les mots médicaux techniques ou laissant une place au doute. Cette annonce peut être précédée d'une phrase d'introduction.

Avis d'expert

L'annonce doit être réalisée une fois le diagnostic échographique affirmé et l'examen terminé.

Il est proposé que l'énonciation de la mort fœtale en elle-même soit simple, concise et sans ambiguïté. Les termes médicaux (« activité cardiaque ») peuvent être mal compris, de même que les termes imprécis (« je ne vois pas le cœur battre ») peuvent être mal interprétés (problème technique ou problème de compétence). Cette annonce de la mort fœtale peut être précédée d'une phrase introductive de préannonce (« je suis désolé(e), je dois vous annoncer quelque chose de très difficile ») qui ne pourra probablement pas atténuer sa brutalité mais qui peut permettre d'améliorer sa compréhension.

Les mots pour désigner le fœtus doivent être adaptés au vocabulaire utilisé par les parents. Bien souvent au-delà du premier trimestre, le couple utilise le mot « bébé » qui reflète un investissement profond dans la grossesse. Les termes médicaux tels que fœtus peuvent paraître techniques et dépourvus d'affect. Il est également possible de désigner le bébé par son sexe (« votre petite fille », « votre petit garçon ») si celui-ci est connu des parents pour continuer à l'humaniser. Il serait erroné de croire qu'introduire une distance entre le couple et son enfant pourrait atténuer la peine.

Proposition 6.1.5 – Il est proposé de connaître les principes généraux de la communication paraverbale et ceux de la communication non verbale.

Avis d'expert

La communication passe également par le paraverbal, c'est-à-dire la voix et les silences. Ainsi, le ton et le timbre de la voix, un débit de parole adapté à une bonne compréhension, peuvent permettre d'introduire de la douceur et de montrer de la disponibilité. Au contraire, un débit de parole rapide peut faire penser que l'interlocuteur est stressé ou pressé de mettre un terme à l'entretien. De plus, l'utilisation des silences est nécessaire à l'émergence de l'émotion de la patiente.

À la différence du paraverbal, le non verbal fait référence aux expressions faciales, au contact oculaire, à la posture, à la distance interpersonnelle et au toucher. Tous ces facteurs sont de puissants vecteurs de communication, pourtant ce sont ceux qui sont souvent le moins bien maîtrisés, notre attention étant davantage portée sur la maîtrise du verbal. Ils peuvent permettre de témoigner de notre disponibilité et de notre implication. Le toucher peut être le témoignage de notre implication aux côtés des

parents dans les moments de silence, mais il peut également être vécu comme intrusif et n'a pas sa place dans toutes les situations et avec toutes les femmes. Le contact oculaire est important, il est souhaitable de détacher son regard de l'échographe, lorsque l'on s'adresse à la femme. Le regard est également un moyen d'inclure l'accompagnant dans les échanges. Il est important de s'adresser aux deux parents car le co-parent vit également un traumatisme [317]. Or, sa détresse est souvent négligée par l'équipe soignante et l'entourage du couple, davantage focalisés sur la femme [318]. Il sera pourtant à la fois un destinataire de cette annonce et un soutien essentiel pour la femme.

Ces principes de communication modifient donc de façon majeure l'information qui sera reçue par la femme. Bien qu'il soit important de prêter attention au paraverbal et au non verbal au cours de l'annonce, si ceux-ci ne reflètent pas le sentiment du soignant, un manque d'authenticité peut être perçu par les parents. Cette adéquation entre l'attitude du soignant et son ressenti renvoie à la notion de « congruence », qui se définit comme « la cohérence dans l'expression de la personne, entre ce qu'elle ressent, ce qu'elle pense et comment elle agit » [319]. Elle est au cœur de l'approche centrée sur la personne, en se manifestant par l'écoute active et l'accueil inconditionnel des émotions de l'autre.

Proposition 6.1.6 – Il est proposé d'adopter une attitude empathique et de pratiquer l' « écoute active » lors de l'annonce afin d'apporter aux parents un soutien émotionnel.

Avis d'expert

Dans les suites immédiates de cette annonce, les mots manquent souvent et les soignants peuvent avoir un sentiment d'impuissance, l'écoute « active » a alors toute sa place pour témoigner de notre engagement auprès des parents. Définie par Carl Rogers, elle repose sur le questionnement qui invite à préciser la pensée et la reformulation, le tout dans un climat de respect et de confiance entre les interlocuteurs [319]. Auprès de parents que le choc de l'annonce place dans l'incapacité de verbaliser leur détresse, il peut s'agir d'un temps de présence dans le silence.

L'empathie manifestée par le soignant dans une posture de neutralité bienveillante sont utiles également pour inciter la femme et le co-parent à exprimer leurs sentiments [196]. L'empathie est la reconnaissance de l'émotion du couple et la manifestation de cette reconnaissance auprès des parents. Elle agit comme un cycle qui encourage le couple à s'exprimer. Elle constitue l'une des principales attentes des parents lors d'une mort fœtale [320].

Proposition 6.1.7 – Il est proposé d'identifier les mécanismes d'adaptation des parents exprimés dans les suites de l'annonce.

Avis d'expert

Des mécanismes d'ajustement peuvent se mettre en œuvre chez les parents pour faire face à l'angoisse majeure suscitée par la nouvelle de la mort fœtale [321]. Certaines de ces réactions peuvent être particulièrement difficiles à accueillir pour les soignants, comme la dénégation, la colère ou l'agressivité. Ils doivent être compris comme une adaptation du psychisme, s'opérant dans le registre de l'inconscient dans le but de réduire la tension psychique interne. Il s'agit de mécanismes variables pour chaque individu et évolutifs dans le temps. Ils sont imprégnés de l'histoire personnelle mais aussi de codes sociaux et culturels qui parfois peuvent nous échapper. De plus, des sentiments paradoxaux de culpabilité ou de honte, exprimés de façon inconstante,

sont souvent présents [322].

Proposition 6.1.8 – Il est proposé pour le soignant d'identifier ses propres mécanismes d'adaptation et d'éviter ceux qui témoigneraient d'une faible implication auprès des parents.

Avis d'expert

Le soignant est lui-même confronté à ses propres émotions qu'il convient d'exprimer dans la retenue. L'indifférence professionnelle ne peut pas être justifiée par la posture du soignant, il s'agit d'un juste équilibre à trouver, l'émotion du soignant est légitime mais ne doit pas altérer sa capacité à prendre en charge sa patiente. Au contraire, il est probable qu'une approche dénuée d'affect puisse majorer la détresse des parents [323].

Des mécanismes d'adaptation sont également décrits chez les soignants [321] : la rationalisation, la banalisation, l'identification projective, la dérision... Certains d'entre eux peuvent être délétères car ils traduisent un désengagement du professionnel, comme la fuite, l'évitement, le mensonge ou la fausse réassurance.

Proposition 6.1.9 – Il est proposé de clore l'annonce par une proposition de nouvel entretien dans un délai court. Le détail de la prise en charge ne peut pas être explicité dans les suites immédiates de l'annonce en raison d'une saturation des capacités d'écoute des parents liée à la charge émotionnelle. Il peut être utile à ce moment d'identifier des soutiens dans l'entourage.

Avis d'expert

Il est proposé de clore l'annonce par une proposition de revenir s'entretenir avec le couple dans un délai relativement court qui sera adapté à la demande de chaque femme et afin de préciser les grandes étapes de la prise en charge. Une information détaillée n'a probablement pas sa place immédiatement après l'annonce, la capacité d'écoute de la femme étant rapidement saturée par la charge émotionnelle. Il est parfois nécessaire néanmoins de répondre à certaines interrogations des parents qui peuvent émerger rapidement, comme la question de la cause et la voie d'accouchement. Il est important dès ce stade de déculpabiliser les femmes, même si la cause de la mort fœtale n'a pas encore été identifiée et même si la culpabilité n'a pas été exprimée.

Il peut être utile d'identifier de possibles soutiens dans l'entourage de la femme, de proposer d'appeler le co-parent s'il n'est pas présent, ou toute autre personne de confiance. Un relais interprofessionnel auprès de la femme est également souhaitable à ce stade. Un soutien psychologique est offert dans un second temps.

Proposition 6.1.10 – Il est proposé de se former à l'annonce d'une mauvaise nouvelle en périnatalité.

Avis d'expert

La capacité des soignants à annoncer une mauvaise nouvelle avec tact et empathie n'est souvent pas innée et ne s'acquiert pas toujours avec l'expérience. La formation a donc toute sa place. L'enseignement de savoir-être et de communication n'est pas généralisé dans la formation initiale des soignants et 65 % des soignants déclarent ne pas en avoir bénéficié au cours de leur cursus [315]. Aussi des formations à l'annonce et à l'accompagnement peuvent être utiles pour toutes les catégories de personnels impliqués dans la prise en charge : médecins, sage-femmes, infirmiers, aides-soignants.

La formation peut revêtir de multiples formes : séminaires, *e-learning*, simulation [324,325]. Dans une étude irlandaise menée sur des obstétriciens, la formation au travers d'ateliers de théâtre autour de l'annonce d'une mort fœtale a montré une amélioration des techniques de communication et une meilleure identification des émotions [326]. Les formations par la simulation faisant intervenir des comédiens formés à la simulation qui jouent le rôle de patients (« patients standardisés ») pourraient également être utile [315,327-329], y compris en périnatalité [330]. Une étude française a montré que 88 % des participants estimaient que la simulation en obstétrique avait amélioré leur capacité d'annonce [331].

La formation à l'annonce d'une mort fœtale par la simulation est intégrée à la formation initiale des internes de gynécologie-obstétrique depuis 2022.

Proposition 6.1.11 – Il est proposé d'encourager des temps d'échanges entre professionnels et de mettre à leur disposition un soutien.

Avis d'expert

Il est possible de ressentir après une annonce un sentiment d'impuissance ou d'échec. Malgré le dévouement et l'application des soignants dans cet échange, il convient d'admettre que tout n'est pas maîtrisable.

L'impact de ces situations difficiles en périnatalité sur la vie professionnelle et personnelle des soignants a fait l'objet d'études qualitatives qui ont mis en évidence au premier plan un ressenti émotionnel intense et une culpabilité [332]. Ces effets négatifs sont présents y compris en dehors de leur lieu d'exercice et sont ressentis durablement [333]. Le soutien interprofessionnel semble être un recours, et les professionnels qui ont pu exprimer leur vécu de l'annonce auprès de leurs collègues sont également plus enclins à apporter leur soutien à leurs collègues à leur tour [333]. Le soutien interprofessionnel peut être informel ou formel au cours de groupe de paroles animés par un psychologue.

Il est intéressant de souligner que l'annonce, bien qu'étant difficile, est une étape-clé dans la relation soignant-patient. Le soignant tente de s'ajuster au plus près des besoins des parents, pour les aider à traverser cette terrible épreuve. Il se tisse souvent tout au long de la prise en charge un lien intime et fort qui se prolonge parfois à l'occasion du suivi d'une nouvelle grossesse. Alors, malgré la douleur de la reviviscence liée aux lieux ou aux personnes, le suivi personnalisé par ce soignant témoin de la vie écourtée de l'enfant perdu est parfois privilégié par les couples.

Q6.2 – Après l'annonce, l'information sur la prise en charge et l'accompagnement

Proposition 6.2.1 – Il est proposé d'organiser un ou plusieurs entretiens pour informer les parents sur le déroulement de la prise en charge, l'intérêt des examens complémentaires (notamment l'examen fœtopathologique), le devenir du corps, les démarches administratives, leurs droits sociaux et de recueillir leurs souhaits.

Avis d'expert

Lorsque la femme est prête et y consent, elle doit être informée, au cours d'un ou de plusieurs entretiens, en suivant la temporalité de la femme, du déroulement de l'hospitalisation et des étapes de sa prise en charge incluant l'accouchement en salle de naissance, les examens qui peuvent être réalisés dans un but étiologique, les démarches administratives et les droits sociaux [334]. Il est important de prendre connaissance des antécédents et du contexte

de survenue de la grossesse préalablement à ces entretiens, si cela n'a pas été fait avant. Il est souhaitable, lorsque cela est possible, que ces informations soient délivrées avant la naissance.

Comme toujours en médecine, l'information doit être délivrée par un soignant formé et doit être loyale, claire et adaptée. Un temps de réflexion doit être proposé avant toute prise de décision. Ces décisions sont particulièrement difficiles lorsqu'un impératif médical impose une prise en charge en urgence. Lorsque les décisions concernant le devenir du corps ne peuvent pas être prises avant la naissance, un temps doit leur être dédié après la naissance. Toutes ces informations doivent faire l'objet d'une traçabilité dans le dossier médical de la patiente afin de permettre le partage d'information entre les intervenants (Suppl Fig. S6).

Le déroulement du séjour, ainsi que les modalités du déclenchement et les raisons médicales qui conduisent à la décision de privilégier un accouchement par voie basse par rapport à une césarienne doivent leur être exposés. Les modalités du retour à domicile doivent également être expliquées. Une fiche regroupant ces informations peut être remise aux parents (Suppl Fig. S7).

Proposition 6.2.2 – Il est proposé d'informer les parents de l'intérêt des différents examens pouvant être réalisés dans un but étiologique, en particulier l'examen fœtopathologique.

Avis d'expert

Les parents doivent être informés de l'intérêt des différents examens pouvant être réalisés afin de déterminer la cause du décès. Ces examens peuvent aboutir à une prise en charge spécifique pour une grossesse ultérieure. L'examen fœtopathologique en particulier doit être expliqué, son objectif et les conditions de sa réalisation : pratiqué par un médecin expert, dans des conditions de respect du corps, n'interférant pas avec le projet éventuel de funérailles. La décision finale appartient aux parents et doit être respectée.

Proposition 6.2.3 – Il est proposé d'informer les parents des différentes possibilités de prise en charge du corps de leur bébé et de les accompagner dans leurs démarches. L'intervention d'un assistant de service social peut être utile.

Avis d'expert

Le devenir du corps du nouveau-né est une question importante pour les parents et constituera un temps important dans le démarrage du processus de deuil [335]. Quel que soit le type de funérailles choisies, le corps est initialement amené à la chambre mortuaire et y demeure jusqu'à la levée de corps et son départ pour le lieu de sépulture choisi. Les parents doivent être informés de la possibilité de déposer des objets qui accompagneront le corps de leur bébé (lettres, peluches, photos, couverture...) dès la salle de naissance ou à la chambre mortuaire. Des moments de recueillement et des rituels laïques ou religieux peuvent avoir lieu à la chambre mortuaire, en présence des parents et parfois de leur entourage, selon leurs souhaits.

L'organisation des funérailles par la famille est possible. Elle nécessite dans ce cas l'intervention d'un organisme de pompes funèbres. L'acte de naissance d'un enfant sans vie est alors requis. Des aides financières sont possibles par la CAF mais aussi par les mutuelles et certaines communes. D'autres options peuvent être mises à la disposition des parents qui ne souhaitent pas prendre en charge les obsèques. Il peut s'agir de crémations collectives dans des cercueils individuels, souvent réalisés en dehors des horaires d'ouverture au public et dont les modalités sont variables selon les communes. La crémation ne permet pas le recueil de cendres mais

des objets symboliques (médailles) peuvent parfois être remis aux parents. Des lieux de recueillement dédiés existent dans certains cimetières (« carré des anges », « jardin du souvenir »).

Proposition 6.2.4 – Il est proposé de recueillir des traces mémorielles (photos, empreintes, bracelets de naissance) qui seront mises à la disposition des parents.

Avis d'expert

Des traces mémorielles peuvent être recueillies après la naissance de l'enfant, réalisées avec l'accord des parents et conservées par le service ou données aux parents selon leurs souhaits. La présence de photos, d'empreintes de mains et de pieds, de bracelets de naissance, peut être précieuse pour témoigner de la vie et de la naissance de leur enfant pour de nombreux parents [336]. La réalisation de ces traces mémorielles ne doit pas être imposée mais proposée avec tact, certains parents ayant besoin de temps pour intégrer la réalité de l'évènement dans leur vie.

Proposition 6.2.5 – Il est proposé d'accompagner les parents dans les démarches administratives. L'intervention d'un assistant de service social peut être utile.

Avis d'expert

Après l'accouchement, un certificat de naissance d'un enfant sans vie est produit, il peut donner lieu à l'établissement d'un « acte d'enfant sans vie » par l'état civil (Décret n° 2008-800 du 20 août 2008). L'enregistrement à l'état civil est possible, y compris de façon différée. L'attribution d'un prénom est possible mais non obligatoire. Depuis la loi du 6 décembre 2021 (Loi n° 2021-1576 qui complète l'article 79-1 du Code civil), l'attribution d'un nom de famille (nom de la mère, nom du père, ou les deux noms accolés) est également possible. L'inscription de la naissance sur le livret de famille est possible, et l'établissement d'un livret de famille si le couple n'en possède pas (couple non marié sans enfant), est également possible. Toutes ces démarches administratives permettent une reconnaissance sociale de la place de cet enfant dans une famille et dans la société. Elles sont possibles dès lors qu'il y a un accouchement, c'est-à-dire processus qui aboutit à la naissance d'un « corps reconnaissable », sans limite d'âge gestationnel. Néanmoins, elles ne sont pas systématiques et leur recours doit être laissé à la libre appréciation des parents.

Proposition 6.2.6 – Il est proposé de prévoir une période de repos dans les suites de l'accouchement dont la durée doit être adaptée au cas par cas. À partir de 22 SA au jour de l'accouchement (ou en cas de poids du nouveau-né supérieur ou égal à 500 g), les droits aux congés maternité et paternité sont ouverts.

Avis d'expert

Les organismes sociaux (assurance maladie, caisse d'allocation familiale (CAF), mutuelle) doivent être informés de la naissance, la femme doit leur adresser un certificat d'accouchement.

Avant 22 SA et si le nouveau-né pèse moins de 500 g, la femme ne peut pas bénéficier de son congé maternité. Un arrêt de travail doit être proposé dont la durée doit être adaptée à ses besoins.

À partir de 22 SA ou si le nouveau-né pèse au moins 500 g, les droits aux congés maternité (cumul des semaines pré- et post-natales) et paternité sont ouverts. Un congé minimum de six semaines est obligatoire avant la reprise du travail pour la femme. À partir de 22 SA, depuis 2020, une « allocation forfaitaire versée en cas de décès d'un enfant » peut être versée par la CAF, sous conditions de ressources. Cette aide est cumulable avec la « prime

de naissance », également versée sous conditions de ressources par la CAF (à partir du 1^{er} jour du mois civil suivant le 5^e mois de grossesse). Certaines mutuelles et les mairies de certaines communes peuvent également verser des allocations forfaitaires. Les couples doivent pouvoir être accompagnés dans les démarches administratives par un assistant de service social.

Q6.3 – L'accompagnement en salle de naissances

Proposition 6.3.1 – Il est proposé de mettre en place autour des parents pendant la durée du déclenchement et pendant l'accouchement un environnement paisible, confortable et sécurisé. Toutes les mesures qui peuvent permettre de réduire l'anxiété doivent être encouragées.

Avis d'expert

La prise en charge du déclenchement et de l'accouchement doit être adaptée au contexte très particulier de la naissance d'un enfant sans vie et se dérouler dans un lieu qui permet la mise en place d'une surveillance maternelle et une analgésie optimales. La présence d'un accompagnant doit être encouragée. Une atmosphère sereine et paisible (lumière douce, environnement sonore calme) doit être créée autour de la femme et de son accompagnant, dans une pièce adaptée (si possible sans cardiocytographe, sans couveuse ou matériel de réanimation néonatale). La rédaction d'un projet de naissance, même dans ce contexte, reste possible.

Toutes les mesures qui permettent d'entourer, d'accompagner et de contenir la femme dans cette épreuve, doivent être mises en œuvre. Il peut lui être suggéré d'apporter des objets qui permettront d'améliorer son confort, tels qu'une tenue confortable, de la musique, des boissons, un oreiller. Bien qu'il n'existe pas de données dans la littérature pour évaluer leur bénéfice, les massages des points d'appui, la mobilisation, les recours à des méthodes alternatives visant à atténuer l'anxiété (hypnose, sophrologie, acupression, acupuncture) peuvent être proposées.

L'analgésie doit être optimale pendant toute la durée du déclenchement, l'accouchement et la délivrance. Le contexte particulier de cette naissance et l'anxiété majeure peuvent majorer la perception douloureuse [337]. Le nombre d'examen vaginaux et les efforts expulsifs peuvent être limités selon le souhait de la femme.

Proposition 6.3.2 – Il est proposé de laisser le libre choix à chacun des deux parents de voir ou non leur enfant. Il est proposé d'être prudent sur la détermination du sexe à partir de l'examen des organes génitaux notamment pour les petits âges gestationnels. Toutes les mesures qui participent à humaniser le nouveau-né sont à encourager.

Avis d'expert

Le couple doit avoir l'opportunité de choisir de voir ou non son enfant [335]. Il n'existe pas de règles en la matière ou de données permettant de le conseiller ou de le déconseiller. Pour certains couples, ce temps de rencontre est essentiel, pour d'autres il constitue une éfraction douloureuse dans leur imaginaire. Dans le cas où la femme et/ou le co-parent souhaitent voir leur bébé, il semble préférable de le présenter enveloppé ou habillé, après la délivrance et la ré-installation de la femme. Le couple peut avoir besoin d'être préparé à cette rencontre par une description de leur bébé et notamment de l'aspect de la peau qui peut être rapidement marquée après le décès de façon plus ou moins importante en fonction de la date du décès. Ce temps auprès du bébé est également possible à la chambre mortuaire.

La détermination du sexe de l'enfant s'il n'était pas connu avant la naissance peut être faite après l'accouchement. Toutefois, à des

termes précoces, l'examen des organes génitaux peut être difficile. Il convient d'être prudent et de s'aider de techniques de cytogénétique en l'absence de certitude.

Toutes les mesures qui permettent d'humaniser le nouveau-né auprès des parents sont à encourager : la façon de le décrire, de le nommer, de mettre en valeur son apparence.

Proposition 6.3.3 – Il est proposé de mettre en place un suivi dans les jours qui suivent la sortie. Une consultation post-natale précoce afin d'évaluer l'état psychologique de la femme est souhaitable. Une consultation de synthèse afin de restituer les résultats des examens et d'envisager le suivi d'une grossesse ultérieure doit être proposée.

Avis d'expert

La surveillance du post-partum au-delà des 2 heures après l'accouchement est poursuivie en hospitalisation. L'hospitalisation dans un secteur qui évite de confronter le couple à la présence de nouveau-nés vivants est préférable. Le séjour est souvent court à la demande des couples et le retour à domicile peut intervenir le lendemain de l'accouchement en l'absence de complication médicale. Le retour à domicile constitue une étape très douloureuse pour les parents, en particulier lorsque la mort fœtale est intervenue en fin de grossesse et que l'arrivée du bébé avait été préparée.

Une surveillance dans la période postnatale précoce, par un soignant (médecin, sage-femme, à l'hôpital, en ville, en PMI...), idéalement formé à l'accompagnement des femmes vivant un deuil périnatal, peut être proposée. Elle permet de veiller aux paramètres médicaux (lochies, involution utérine, risque thromboembolique, inhibition de la lactation), de répondre aux questions administratives résiduelles éventuelles et de renouveler l'information sur le déroulement des suites de l'accouchement, notamment le retour de couches qui peut aggraver l'état de détresse de la femme s'il est impréparé. Elle fournit surtout un soutien psychologique précieux dans cette période de grande fragilité émotionnelle. Elle peut permettre de mettre en place des aides supplémentaires si nécessaire.

Une consultation postnatale précoce (par un médecin ou une sage-femme, en ville ou à l'hôpital) dans une unité adaptée (sans nouveau-né) si possible est souhaitable. Cette consultation a pour objectif d'évaluer les suites de l'accouchement et l'état psychologique de la femme et du co-parent. Elle peut être dissociée de la consultation de synthèse, souvent plus tardive, qui a pour objectif de restituer les résultats des examens, d'envisager des bilans ou consultations complémentaires et le suivi à mettre en place pour une prochaine grossesse.

Il est souhaitable de personnaliser le suivi et d'identifier un médecin référent qui assurera les différentes consultations et qui peut être, si cela est possible et si la femme le souhaite, le médecin ayant annoncé la mort fœtale.

Q6.4 – L'accompagnement psychologique

Proposition 6.4 – Il est proposé d'informer les femmes de l'intérêt d'un soutien psychologique pour elles et le co-parent. Une formation sur le deuil périnatal est souhaitable pour les personnels qui sont amenés à accompagner ces parents. Le recours à un(e) psychologue doit systématiquement être proposé.

Avis d'expert

L'accompagnement psychologique autour de l'annonce et durant toute la prise en charge hospitalière puis à domicile concerne l'ensemble des catégories professionnelles. Cet accompagnement s'entend pour tous les temps et les actes du parcours

d'une femme ayant vécu une mort fœtale. Le processus psychique de perte, de renoncement, comme tout deuil, s'inscrit dans un temps long. Les particularités du deuil périnatal peuvent s'expliquer par la perte d'un être en devenir, d'un projet de couple, porteur d'espoir [312]. Une formation sur le deuil périnatal est souhaitable pour les personnels qui sont amenés à accompagner ces couples.

Le recours à un(e) psychologue doit systématiquement être proposé, son délai d'intervention doit être adapté au cas par cas et aux ressources des centres. Ce suivi doit être proposé bien au-delà de la durée d'hospitalisation et peut être relayé dans une structure de soin adaptée autre que la structure initiale.

Les questions centrées sur l'annonce et les répercussions de ce décès pour la fratrie constituent une préoccupation majeure des parents qui peuvent aussi trouver des réponses auprès d'un professionnel. Le soutien permet de travailler sur les sentiments de culpabilité et de honte fréquemment portés par les mères. Il permet également d'accompagner chaque membre du couple dans la mobilisation de ses ressources individuelles dans l'idée de « capabiliser », alors même que chacun d'eux vit un événement très fragilisant. Cette perception que peuvent avoir les parents qu'ils ont la capacité de survivre à cette perte, est renforcée par la confiance manifeste des différents intervenants au cours de leur prise en charge.

Q6.5 – Particularités des grossesses gémeillaires

Proposition 6.5 – Il est proposé de tenir compte des particularités de l'accompagnement d'une mort fœtale dans une grossesse multiple.

Avis d'expert

Le décès d'un fœtus au sein d'une grossesse multiple revêt des particularités. La poursuite de la grossesse qui conduit la femme à porter un fœtus vivant et un fœtus décédé de façon simultanée est particulièrement difficile et désorganisant pour le psychisme. La tristesse peut ne pas laisser beaucoup de place au bonheur d'accueillir l'enfant bien portant et cela peut générer pour le couple une vive culpabilité vis-à-vis de cet enfant. La coexistence de ces sentiments est souvent source d'une grande confusion. De plus, la survenue de cet événement dramatique peut être à l'origine d'une angoisse majeure du couple pour la santé de l'enfant vivant, indépendamment de la cause de la mort fœtale. Un accompagnement psychologique doit pouvoir être proposé aux parents dès le temps de l'annonce, durant la grossesse et le post-partum.

Il est important de proposer des entretiens dédiés, séparés des consultations de suivi de la grossesse, pour délivrer les informations relatives aux éventuels examens à envisager dans le bilan étiologique, au devenir du corps, aux démarches administratives et aux droits sociaux. Les consultations de suivi de grossesse peuvent être davantage centrées sur le fœtus vivant, même si elles doivent laisser la place à l'évocation du fœtus décédé.

Il est à noter que l'apport diagnostique de l'examen fœtopathologique peut être réduit en raison du délai de plusieurs semaines ou mois, qui sépare la survenue du décès et la réalisation de l'examen. Par ailleurs « l'acte de naissance d'enfant sans vie » sera daté de la date d'accouchement et non pas de la date de décès effective parfois très antérieure.

Les femmes sont informées du déroulement de l'accouchement qui permettra la naissance d'un nouveau-né vivant et d'un nouveau-né sans vie. Avant toute prise de décision sur la question de voir ou non l'enfant, il peut être utile de proposer au couple de leur décrire l'apparence de leur enfant après la naissance, en raison du délai de rétention qui peut être long. Parfois, le corps décédé n'est visible que sous l'apparence d'un vestige ou d'une empreinte au sein des membranes ou du placenta.

Les femmes doivent être particulièrement entourées dans la période du post-partum qui est une période de grande vulnérabilité. Il existe souvent une inquiétude sur les conséquences médicales mais également psychologiques de ce décès sur le cojumeau. Des questions sur la façon d'en parler, la projection de l'enfant perdu sur l'enfant vivant sont souvent au cœur des questionnements parentaux. L'accompagnement par un(e) psychologue et le soutien des associations de parents endeuillés doivent être proposés.

Q6.6. Aide des associations

Proposition 6.6 – Il est proposé d'informer les couples de l'existence d'associations d'accompagnement des parents confrontés au deuil périnatal pouvant leur venir en aide.

Avis d'expert

Les couples peuvent trouver une aide précieuse auprès des associations d'accompagnement de parents confrontés au deuil périnatal. Le partage d'expérience, parfois par l'intermédiaire de groupes de paroles, de forums, peut s'avérer soutenant.

Il est souhaitable de remettre au couple les coordonnées d'associations d'accompagnement avant la sortie d'hospitalisation. Le recours à ces associations doit être encouragé dans les suites de la mort fœtale.

Q6.7 – Suivi lors d'une grossesse ultérieure

Proposition 6.7.1 – Il est proposé de ne pas contraindre le projet des parents à un délai optimal avant d'initier une nouvelle grossesse après une mort fœtale dans le but d'atténuer l'impact psychique de cet antécédent sur le vécu de la nouvelle grossesse. Le délai est donc celui qui conviendra aux parents.

Avis d'expert

Après une mort fœtale, une majorité de parents éprouve le désir de débuter une nouvelle grossesse à plus ou moins longue échéance [338]. Certains couples ressentent ce désir, mêlé de craintes, comme une urgence à se projeter dans l'après, d'autres au contraire, manifestent la nécessité d'un temps de repos physique ou psychique avant de l'envisager. De plus, il n'est pas rare qu'il existe une discordance au sein du couple à ce sujet.

Une des interrogations des parents est souvent celle du délai à respecter avant de débuter une nouvelle grossesse. Après la mort fœtale, la restitution des résultats du bilan étiologique intervient le plus souvent dans un délai de quelques mois et donne lieu à une consultation de synthèse au cours de laquelle cette question d'une nouvelle grossesse peut être abordée, avec toutefois beaucoup de précautions afin d'éviter qu'elle soit vécue comme intrusive. Parfois des examens génétiques complémentaires (exome) sont réalisés et imposent au couple un délai supplémentaire. Il peut dans ce cas être conseillé aux parents d'attendre les résultats de ces explorations afin de pouvoir bénéficier d'un conseil génétique plus précis et d'aborder une nouvelle grossesse avec toutes les informations disponibles.

Certains auteurs avancent qu'une nouvelle grossesse trop proche de la mort fœtale pourrait perturber le processus de deuil en cours [339]. Une étude comparant des scores d'anxiété et de dépression chez 26 femmes ayant eu une nouvelle grossesse moins de 12 mois après une mort fœtale à 26 femmes ayant eu une nouvelle grossesse plus de 12 mois après, a retrouvé un score d'anxiété et de dépression plus élevé en cas de grossesses

rapprochées [340]. Cependant ces différences pourraient également s'expliquer par le délai séparant la mort fœtale de l'évaluation psychologique, qui était plus court lorsque la grossesse suivante était débutée plus précocement. Dans une étude plus récente sur 174 femmes ayant une grossesse après une mort fœtale, un délai de moins d'un an n'était pas associé à un excès de risque d'anxiété ou de dépression durant ou après la grossesse suivante [341].

Au total, une fois la consultation de synthèse réalisée et en l'absence de complication médicale, il n'y a pas de données dans la littérature qui permette de préconiser un délai optimal avant d'initier une nouvelle grossesse après une mort fœtale pour atténuer les répercussions psychologiques de cet antécédent sur le vécu de la nouvelle grossesse. En l'absence de circonstances obstétricales particulières (accouchement par césarienne par exemple), le délai est donc celui qui conviendra au couple.

Proposition 6.7.2 – Il est proposé de mettre en place un soutien psychologique durant les grossesses suivant une mort fœtale pour la femme et le co-parent.

Avis d'expert

L'accompagnement des grossesses qui suivent une mort fœtale doit tenir compte de la vulnérabilité générée par cet événement. Selon l'étiologie retenue, l'état d'anxiété dans lequel la femme vit la grossesse varie, il est probablement majeur en cas de pathologie potentiellement récidivante, mais il reste présent en cas de pathologie de survenue « accidentelle », ou en cas de mort fœtale d'étiologie inconnue. Outre la peur liée à une récurrence, la grossesse suivante est souvent marquée par des reviviscences traumatiques de l'annonce, des jours qui ont suivi, de l'accouchement et du retour à domicile.

Une étude ayant comparé 174 femmes enceintes après une mort fœtale, à 362 femmes enceintes après une naissance vivante et à 364 nullipares a montré une augmentation de la prévalence de l'anxiété et de la dépression chez les femmes ayant un antécédent de mort fœtale par rapport aux femmes enceintes ayant eu un enfant vivant à la précédente grossesse (aOR : 5,47, IC95 % : 2,90-10,32 et aOR : 1,91, IC95 % : 1,11-3,27) et par rapport aux femmes nullipares (aOR : 4,97, IC95 % : 2,68-9,24 et aOR : 1,91, IC95 % : 1,08-3,36) [341]. Cette étude montre que les niveaux de dépression deviennent comparables entre les groupes à six mois du post-partum et les niveaux d'anxiété à 18 mois du post-partum.

Des données retrouvent également des scores de stress post-traumatique et de dépression plus élevés durant la grossesse chez les pères confrontés à une mort fœtale lors de la précédente grossesse par rapport à des pères ayant eu un enfant vivant lors de la précédente grossesse, avec une absence de différence dans le post-partum [342,343].

Si cette anxiété est souvent au premier plan, d'autres sentiments complexes intriqués de joie, de honte, de culpabilité sont également rapportés par les parents.

Au total, un suivi psychologique doit être proposé durant la grossesse aux parents ayant vécu une mort fœtale. Des temps d'échange doivent être aménagés lors des consultations de suivi, afin de permettre la verbalisation de ces sentiments, l'évocation de l'enfant décédé, et d'expliquer les éléments de réassurance aux parents. De plus, l'équipe soignante doit être sensibilisée au fait que certaines étapes ou dates peuvent être à l'origine de reviviscences traumatiques de la perte de l'enfant particulièrement douloureuses.

Proposition 6.7.3 – Il est proposé de poursuivre la prise en charge psychologique durant le post-partum des grossesses suivant une mort fœtale pour la femme et le co-parent.

Avis d'expert

La naissance d'un enfant bien portant ne permet bien sûr pas de compenser la perte du précédent enfant. Autour de la naissance, malgré la joie, une résurgence de sentiments douloureux peut exister. Un risque accru de dépression du post-partum est démontré chez les femmes ayant vécu une mort fœtale à la précédente grossesse [340]. Ces troubles psychiques pourraient être à l'origine de difficultés à l'établissement du lien mère-enfant.

Au total, l'accompagnement psychologique doit être poursuivi dans le post-partum, qui est une période de particulière vulnérabilité. Une prise en charge précoce et adaptée des troubles psychiques du post-partum est essentielle pour la qualité du lien mère-enfant qui s'établit.

9. Champ 7 – Prise en charge de la grossesse ultérieure (Tableaux S1-S25)

9.1. Prise en charge thérapeutique de la grossesse ultérieure

Q7.1.1 – En cas d'antécédent de mort fœtale inexpliquée, un traitement par aspirine permet-il de diminuer la morbidité périnatale lors d'une prochaine grossesse ?

Recommandation 7.1.1 – En cas d'antécédent de mort fœtale inexpliquée, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à la prescription d'aspirine lors d'une grossesse ultérieure.

**ABSENCE DE RECOMMANDATION
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Argumentaire :

Comme précisé dans le champ 1, l'antécédent de mort fœtale semble être associé à une augmentation modérée du risque de récurrence. Dans le sous-groupe des antécédents de mort fœtale inexpliquée, les données de la littérature concernant le risque de récurrence sont rassurantes.

Dans une large étude rétrospective récente canadienne sur registre, ayant inclus 744 897 naissances chez 308 478 femmes, 3698 femmes ont présenté au moins une mort fœtale (définie par une mort fœtale après 20 semaines d'aménorrhée ou d'un fœtus de poids > 500 g), dont 2,3 % ont présenté au moins une récurrence de mort fœtale lors d'une grossesse ultérieure. En cas de cause inexpliquée de mort fœtale au cours de la grossesse (pas de retard de croissance, pas de pathologie hypertensive de la grossesse, pas de diabète préexistant ni d'HTA chronique) le risque de récurrence ne semble pas augmenté lors de la grossesse suivante (RR : 0,60, IC95 % : 0,08-4,25), ou modérément augmenté lorsque toutes les grossesses suivantes sont prises en compte (RR : 2,46, IC95 % : 1,23-4,91) [26]. Dans une méta-analyse de données de registres de naissance, Flenady et al. ne retrouvaient pas d'association entre une mort fœtale inexpliquée et un risque de récurrence de mort fœtale (aOR : 1,95, IC95 % : 0,79-4,86) [17].

Les données disponibles concernant la prescription d'aspirine pour réduire la morbidité périnatale en cas d'antécédent de mort fœtale inexpliquée sont très faibles.

Rai et al. ont évalué par une étude prospective observationnelle non randomisée l'effet de l'aspirine 75 mg débutée au cours du 1^{er} trimestre de grossesse et jusqu'à l'accouchement comparativement

à l'absence de traitement, chez 1055 patientes ayant un antécédent d'au moins trois fausses couches spontanées au premier trimestre ($n = 805$) ou ayant au moins un antécédent de perte fœtale après 13 semaines d'aménorrhée inexpliquée ($n = 250$) [344]. Le caractère inexpliqué de l'antécédent était basé sur l'absence de SAPL, des caryotypes des deux parents normaux et l'absence de malformation utérine à l'échographie pelvienne. Le traitement était prescrit en fonction des habitudes des médecins suivant la patiente, et la description de la population n'est disponible que pour la population globale incluant majoritairement des patientes présentant des FCS à répétition. Parmi les 250 patientes ayant au moins un antécédent de perte fœtale après 13 SA, le taux de naissance vivante était plus élevé dans le groupe traité par aspirine ($n = 189$) que dans le groupe sans aspirine ($n = 61$) (64,6 % vs 49,2 %, OR : 1,88, IC95 % : 1,04-3,37) en lien avec une forte diminution du taux de fausse couche précoce. Il était retrouvé un taux de récurrence de perte fœtale de 20 % dans le groupe aspirine vs 8,2 % parmi les patientes non traitées ($p < 0,01$). Ces résultats sont à interpréter avec précaution, le traitement ayant été initié selon les habitudes de chaque praticien, et sans analyse comparative des caractéristiques maternelles et antécédents des 250 patientes ayant un antécédent de perte fœtale après 13 semaines d'aménorrhée.

Une revue *Cochrane* a été publiée en 2018 avec une méta-analyse d'essais randomisés ou quasi-randomisés, qui avait pour but d'étudier les interventions lors d'une grossesse suivant une mort fœtale. Tous les résultats concernant l'aspirine ne sont basés que sur un seul essai iranien non publié (littérature grise) de 172 patientes [345]. Dès lors, les résultats de cette revue ne sont pas utilisables.

Au total, le risque de récurrence en cas de mort fœtale inexpliquée est très faible et il n'y a pas de données concernant l'intérêt de l'aspirine en prévention de la récurrence.

Q7.1.2 – En cas d'antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire, un traitement par aspirine permet-il de diminuer la morbidité périnatale lors d'une prochaine grossesse ?

Recommandation 7.1.2 – En cas d'antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire, il est recommandé de prescrire de l'aspirine à faible dose afin de diminuer la morbidité périnatale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Argumentaire :

Une mort fœtale d'origine vasculaire correspond à une mort fœtale dont l'origine suspectée est une pathologie vasculaire placentaire : insuffisance placentaire et ses complications, pré-éclampsie, hématome rétroplacentaire et retard de croissance intra-utérin.

Les données disponibles concernant la prescription d'aspirine pour réduire la morbidité périnatale en cas d'antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire sont très faibles. Aucun essai n'a étudié spécifiquement l'effet de l'aspirine ou d'une autre intervention dans le sous-groupe des patientes ayant un antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire. Cependant, les morts fœtales d'origine vasculaire sont en rapport avec une insuffisance placentaire et ont une physiopathologie commune avec la pré-éclampsie et les autres pathologies vasculaires placentaires. Les patientes ayant un antécédent de mort fœtale liée à un hématome rétroplacentaire ou une pré-éclampsie sévère ou un retard de croissance intra-utérin peuvent être intégrées dans le groupe des patientes dites « à risque élevé de pré-éclampsie » dans les essais et méta-analyses étudiant l'effet de l'aspirine chez les femmes enceintes.

En cas d'antécédent de pathologie vasculaire placentaire au cours d'une grossesse précédente, de nombreuses données ont

démontré l'efficacité de l'aspirine à faible dose en prévention secondaire. Les données les plus récentes et les plus pertinentes dont nous disposons, sont issues de la méta-analyse d'Askie et al. sur données individuelles visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité des antiplaquettaires, comme l'aspirine et le dipyridamole, administrés aux femmes à risque de pré-éclampsie, avec analyses en sous-groupe en fonction des risques identifiés. L'analyse portant sur 6107 femmes avec antécédent de pathologie hypertensive de la grossesse (hypertension artérielle gravidique, pré-éclampsie ou éclampsie) retrouve une diminution significative du risque de pré-éclampsie (RR : 0,86, IC95 % : 0,77-0,97) et du risque de mort fœtale ($p = 0,007$), sans augmentation du risque d'hémorragie du post-partum ni d'hématome rétroplacentaire [346,347].

La méta-analyse de Duley et al. (Cochrane 2019), incluant des essais randomisés comparant l'utilisation d'agent antiplaquettaire versus placebo (ou absence d'antiagrégant plaquettaire), a évalué lors d'une analyse en sous-groupe l'efficacité de l'aspirine en fonction du niveau de risque de pré-éclampsie selon les antécédents maternels ou obstétricaux. L'analyse en sous-groupe chez les patientes présentant un risque élevé de pré-éclampsie, incluant uniquement les essais avec données individuelles disponibles, retrouve un bénéfice de l'aspirine sur le risque de mort fœtale (26 essais, 11 076 patientes, RR : 0,8, IC95 % : 0,66-0,99), sur le risque d'accouchement prématuré (RR : 0,9, IC95 % : 0,84-0,97) et le risque de petit poids pour l'âge gestationnel (RR : 0,73, IC95 % : 0,58-0,92) [348].

L'essai français EPREDA a étudié l'effet de l'aspirine 150 mg versus placebo sur le risque de retard de croissance intra-utérin chez des femmes ayant au moins un antécédent vasculaire placentaire tel que RCIU vasculaire, mort fœtale d'origine vasculaire ou hématome rétroplacentaire. Sur 323 patientes incluses, il est retrouvé une diminution significative du risque de RCIU dans le groupe traité par aspirine (13 % vs 26 %, $p < 0,02$), et une diminution non significative du risque de mort fœtale (1 % vs 5 %) et d'hématome rétroplacentaire [349].

Ainsi, en France, chez les femmes enceintes ayant un antécédent de pathologie vasculaire placentaire au cours d'une précédente grossesse, il est recommandé de prescrire de l'aspirine à faible dose afin de prévenir la morbidité maternelle et périnatale [90].

Au total, étant donné la physiopathologie commune entre mort fœtale d'origine vasculaire et les pathologies vasculaires placentaires, et par extrapolation de l'effet de l'aspirine chez les femmes ayant un antécédent de pathologie vasculaire placentaire au cours d'une précédente grossesse, l'aspirine à faible dose pourrait avoir un intérêt pour prévenir la morbidité périnatale en cas d'antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire. En accord avec les RPC de 2023 [90], le traitement doit être débuté avant 16 semaines d'aménorrhée, être arrêté à 36 semaines d'aménorrhée, et être prescrit à une dose comprise entre 100 mg et 160 mg par jour, le soir ou au coucher.

Q7.1.3 – En cas d'antécédent de mort fœtale inexpliquée, un traitement par aspirine associé à une héparinothérapie en comparaison à l'aspirine seule permet-il de diminuer la morbidité périnatale lors d'une prochaine grossesse ?

Recommandation 7.1.3 – En cas d'antécédent de mort fœtale inexpliquée, il est recommandé de ne pas administrer des HBPM en plus de l'aspirine en comparaison à l'aspirine seule afin de réduire la morbidité périnatale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Argumentaire :

Aucun essai n'a étudié spécifiquement l'effet de l'association de l'aspirine à une héparine de bas poids moléculaire chez les patientes ayant un antécédent de mort fœtale inexpliquée, y compris en cas de mort fœtale récidivante.

Comme précisé dans la question 6.1.1, le risque de récurrence d'une mort fœtale semble faible en cas de mort fœtale inexpliquée, et les données sont insuffisantes pour émettre une recommandation quant à la prescription d'aspirine.

L'utilisation d'héparine est possible au cours de la grossesse, sans passage transplacentaire, mais peut être associée à une légère augmentation des saignements au cours de la grossesse ou en post-partum, de réaction cutanée, voire de thrombopénie induite à l'héparine [350,351].

Au total, il n'y a pas de donnée disponible dans la littérature concernant l'utilisation d'aspirine associée à l'héparine chez les femmes ayant un antécédent de mort fœtale inexpliquée. D'autre part, l'héparine présente un risque iatrogène et des contraintes pour la femme.

Q7.1.4 – En cas d'antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire, un traitement par aspirine associé à une héparinothérapie en comparaison à l'aspirine seule permet-il de diminuer la morbidité périnatale lors d'une prochaine grossesse ?

Recommandation 7.1.4 – En cas d'antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire, il est recommandé de ne pas administrer un traitement par aspirine associé à une héparinothérapie en comparaison à l'aspirine seule afin de réduire la morbidité périnatale.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Argumentaire :

Les données disponibles concernant la prescription d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) associée au traitement par aspirine pour réduire la morbidité périnatale en cas d'antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire sont peu nombreuses. Aucun essai n'a étudié spécifiquement l'effet de l'association aspirine et héparine dans le sous-groupe des patientes ayant un antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire. Cependant, comme précisé dans la question 6.1.2, les morts fœtales d'origine vasculaire sont en rapport avec une insuffisance placentaire et ont une physiopathologie commune avec la pré-éclampsie et les autres pathologies vasculaires placentaires. Ainsi, ces patientes sont intégrées dans le groupe des patientes dites « à risque élevé de pré-éclampsie » dans les essais et méta-analyses étudiant l'effet de l'association aspirine et héparinothérapie chez les femmes enceintes [346,348].

En France, chez les femmes enceintes ayant un antécédent de pathologie vasculaire placentaire au cours d'une précédente grossesse, il est recommandé de ne pas administrer des HBPM en plus de l'aspirine en comparaison à l'aspirine seule afin de réduire la morbidité maternelle et périnatale [90]. La survenue d'une mort fœtale dans un contexte de pathologie vasculaire placentaire ne justifie pas l'ajout d'un traitement potentiellement iatrogène par HBPM.

Au total, étant donné la physiopathologie commune entre mort fœtale d'origine vasculaire et les pathologies vasculaires placentaires, et par extrapolation de l'absence de bénéfice prouvé à l'administration d'HBPM en plus de l'aspirine chez les patientes ayant un antécédent de pathologie vasculaire placentaire au cours d'une précédente grossesse, il est recommandé de ne pas ajouter un traitement par HBPM en cas d'antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire.

9.1.1. Q7.1.5 – En cas d'antécédent de mort fœtale et de syndrome des antiphospholipides, un traitement par aspirine associé à une héparinothérapie en comparaison à l'aspirine seule permet-il de diminuer la morbidité périnatale lors d'une prochaine grossesse ?

Recommandation 7.1.5 – En cas d'antécédent de mort fœtale et de syndrome des antiphospholipides, il est recommandé d'associer un traitement par aspirine à une héparinothérapie afin de diminuer la morbidité périnatale lors d'une prochaine grossesse.

**RECOMMANDATION FAIBLE
QUALITÉ DE LA PREUVE TRÈS BASSE**

Argumentaire :

Il existe plusieurs définitions du syndrome des antiphospholipides (SAPL) en fonction de l'évènement clinique ayant permis le diagnostic, avec une distinction entre SAPL primaire et secondaire (= associé à une maladie auto-immune).

En cas de SAPL diagnostiqué suite à un évènement thrombotique artériel ou veineux, une anticoagulation préventive est recommandée à vie, y compris en dehors de la grossesse [352,353].

Le SAPL obstétrical est défini par l'association d'une biologie APL et d'au moins un évènement obstétrical parmi :

- ≥ 3 FCS < 10 SA ;
- ≥ 1 mort fœtale après 10 SA ;
- ≥ 1 pré-éclampsie avant 34 SA.

Cette question concerne uniquement les patientes ayant un diagnostic de SAPL associé à un diagnostic de mort fœtale et sans antécédent personnel de thrombose. Dans cette population, les données disponibles sont très limitées. Aucun essai randomisé n'a étudié l'effet de l'héparine associé à un traitement par aspirine spécifiquement dans cette population. Les données de la littérature concernent essentiellement les patientes ayant un antécédent de SAPL associé à des fausses couches (FCS) à répétition. Dans ces essais, un nombre limité de patientes présentent également un antécédent de mort fœtale.

La méta-analyse *Cochrane* la plus récente incluant cinq essais randomisés étudiant l'association héparine et aspirine, en comparaison à l'aspirine seule, chez des patientes ayant un SAPL associé à des pertes fœtales à répétition (sans définition précise de perte fœtale), retrouve une augmentation du taux de naissance vivante (558/640 [87 %] vs 442/655 [67 %], RR : 1,27, IC95 % : 1,09-1,49) [354]. Cependant, ces analyses présentent plusieurs limites, notamment le petit nombre d'essais, la petite taille de l'échantillon dans chaque essai et la faible qualité des essais eux-mêmes. Ces cinq essais concernent des patientes ayant un antécédent de fausses couches à répétition, et très peu de patientes avaient un antécédent de mort fœtale, sans analyse en sous-groupe dans cette population. Le type d'héparine utilisée (HBPM ou HNF) ainsi que la dose et le moment d'initiation du traitement différent entre chaque essai.

Plusieurs études observationnelles incluant à la fois des patientes ayant des antécédents de FCS précoces et des pertes fœtales après 10 SA (dont des pertes fœtales au 2^e trimestre) suggèrent un taux plus élevé de naissance vivante en associant une héparinothérapie à l'aspirine par rapport au traitement par aspirine seule [355-358].

Ainsi l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) et l'European League Against Rheumatism (EULAR) recommandent d'associer un traitement par héparine et aspirine chez les femmes enceintes ayant un SAPL obstétrical diagnostiqué soit par un antécédent de FCS à répétition, soit par un antécédent de mort fœtale après 10 SA [359,360].

Par extrapolation des données issues de la population des femmes enceintes présentant un SAPL obstétrical diagnostiqué

suite à des fausses couches à répétition, dans laquelle est retrouvé un bénéfice supplémentaire d'associer une héparinothérapie à l'aspirine par rapport à l'aspirine seule, l'association aspirine et héparine pourrait également être bénéfique chez les femmes enceintes présentant un SAPL et un antécédent de mort fœtale.

9.2. *Conseils pour la grossesse ultérieure*

Proposition 7.2.1 – Il est proposé de ne pas préconiser un délai optimal avant d'initier une nouvelle grossesse du seul fait de l'antécédent de mort fœtale. Le délai sera celui qui conviendra aux parents.

Avis d'expert

Argumentaire :

Dans le champ précédent (cf. proposition 6.7.1) concernant le suivi psychologique, il est proposé de ne pas contraindre le projet des parents à un délai optimal avant d'initier une nouvelle grossesse après une mort fœtale car ceci ne permet pas d'atténuer l'impact psychique de cet antécédent sur le vécu de la nouvelle grossesse.

Concernant l'impact sur les issues périnatales, il existe des données dans la littérature en fonction du délai observé entre deux grossesses et en fonction de l'issue de la première grossesse. En 2005, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommandait de respecter un délai de 24 mois après une naissance vivante, et un délai de 6 mois après la survenue d'une fausse couche précoce mais ne pouvait pas se prononcer quant au délai à préconiser après la survenue d'une mort fœtale en raison de l'absence de données [361].

L'étude de Regan et al. est une étude de cohorte réalisée sur registre entre 1980 et 2015 dans trois pays (Australie, Finlande et Norvège) dont l'objectif était d'évaluer le risque de mort fœtale, d'accouchement prématuré et de petit poids pour l'âge gestationnel en fonction du délai entre la survenue d'une mort fœtale et la grossesse suivante. Ils ont ainsi comparé les issues périnatales de 14 452 grossesses singletons ayant un antécédent de mort fœtale en fonction du délai entre les grossesses, en prenant comme référence le délai proposé par l'OMS après une naissance vivante (24-59 mois) [362].

En cas de délai inférieur à 6 mois, il n'y avait pas d'augmentation significative du risque de mort fœtale (aOR : 1,09, IC95 % : 0,63-1,91), d'accouchement prématuré (aOR : 0,91, IC95 % : 0,76-1,11) et de petit poids pour l'âge gestationnel (aOR : 0,66, IC95 % : 0,51-0,85). S'agissant d'une étude sur registre, il n'y avait cependant aucune information sur l'identification de la cause de la mort fœtale, la réalisation d'un bilan étiologique ou sur la prise en charge proposée lors de la grossesse suivante. L'absence de ces données limite l'interprétation des résultats.

Au total, une fois la consultation de synthèse réalisée et en l'absence de complication médicale, il n'y a pas d'argument dans la littérature permettant de préconiser un délai optimal avant d'initier une nouvelle grossesse du seul fait de l'antécédent de mort fœtale. Le délai sera donc celui qui conviendra au couple.

Proposition 7.2.2 – En cas d'antécédent de mort fœtale, il est proposé de rechercher tous les éléments (cliniques, biologiques, échographiques, génétiques et histopathologiques) permettant d'avoir une orientation sur la cause de la mort fœtale afin de proposer une prise en charge adaptée.

Avis d'expert

Argumentaire :

Étant donné qu'une prise en charge spécifique peut-être proposée selon la pathologie causale présumée, il est primordial de faire une synthèse en recherchant l'ensemble des éléments

cliniques, biologiques, échographiques, génétiques et histopathologiques permettant d'avoir une orientation sur la cause de la mort fœtale.

Si une consultation de synthèse a eu lieu (cf. proposition 4.2.9), il conviendra de se procurer les différents éléments et la synthèse avec les éventuelles propositions pour la grossesse (Suppl Fig. S7).

Proposition 7.2.3 – Il est proposé d'informer la femme et le co-parent de la possibilité d'un soutien psychologique.

Avis d'expert

Argumentaire :

Dans le champ précédent concernant le suivi psychologique (cf. proposition 6.7.2), il est proposé d'informer la femme et le co-parent de la possibilité d'un soutien psychologique. Le recours à un(e) psychologue doit systématiquement être proposé.

Proposition 7.2.4 – En cas d'antécédent de mort fœtale, il est proposé que le suivi de la grossesse soit initié par un gynécologue-obstétricien. Les modalités et la fréquence de la surveillance dépendront du contexte et de la cause de la mort fœtale. La surveillance par enregistrement du rythme cardiaque fœtal n'est pas indiquée du seul fait de l'antécédent de mort fœtale.

Avis d'expert

Argumentaire :

Selon les recommandations de la HAS de 2016 sur le suivi de grossesse, un suivi de type B, c'est-à-dire par un gynécologue-obstétricien, est préconisé en cas d'antécédent de mort fœtale. La structure de suivi est à adapter en fonction du contexte.

Il n'existe pas de données évaluant le bénéfice d'une ou plusieurs modalités de surveillance afin d'éviter une récurrence de mort fœtale lors de la grossesse suivante. Le risque de récurrence est faible et varie selon la cause de la mort fœtale (cf. proposition 1.5) mais l'incidence observée dans les études tient probablement compte d'interventions variables réalisées au cours de la grossesse qui ne sont ni précisées ni évaluées.

En ce qui concerne la surveillance anténatale du rythme cardiaque fœtal (RCF), il n'existe pas de données comparatives évaluant l'impact sur la morbi-mortalité périnatale d'un enregistrement du RCF *versus* pas d'enregistrement dans une population de femmes ayant présenté une mort fœtale à la grossesse précédente. Par ailleurs, dans une revue de la *Cochrane* de 2015, l'enregistrement anténatal du RCF, comparativement à l'absence d'enregistrement, ne permettait pas de réduire la mortalité périnatale, ni la survenue d'issue néonatale défavorable comme l'admission en soins intensifs, ni le score d'Apgar < 7 à 5 minutes dans une population de femmes hospitalisées pour une pathologie obstétricale [126].

Au total, il est préconisé d'initier un suivi par un gynécologue obstétricien. La surveillance dépendra du contexte et de la cause de la mort fœtale. La surveillance par RCF n'est pas indiquée du seul fait de l'antécédent de mort fœtale.

Proposition 7.2.5 – En cas d'antécédent de mort fœtale inexplicée, il est proposé de ne pas déclencher systématiquement l'accouchement. Cependant, un déclenchement est possible en fonction du contexte et de la demande parentale. L'âge gestationnel sera discuté en tenant compte des bénéfices et des risques, notamment avant 39 SA.

En cas de cause de mort fœtale identifiée, la prise en charge sera adaptée au cas par cas.

Avis d'expert

Argumentaire :

En cas d'antécédent de mort fœtale inexplicée, il n'y a pas de données dans la littérature évaluant l'intérêt du déclenchement systématique pour diminuer le risque de récurrence.

En population à bas risque, l'intérêt du déclenchement à 39 SA, comparativement à l'expectative, pour réduire le risque de mort fœtale reste débattu (cf. champ 2.4) [363].

Une autre question est l'âge gestationnel de réalisation du déclenchement. En effet, les couples peuvent être amenés à demander un déclenchement avant 39 SA. Il est nécessaire de rappeler toutefois le risque de morbidité néonatale supérieure en cas de naissance avant 39 SA comparativement à une naissance après 39 SA. En effet, il existe une augmentation du risque d'hypoglycémie (OR : 1,92, IC95 % : 1,68-2,21), d'hospitalisation en soins intensifs (OR : 1,64, IC95 % : 1,47-1,81) et de ventilation mécanique ou d'intubation (OR : 4,57, IC95 % : 2,83-7,39) [364].

Au total, il n'y a pas d'argument pour proposer un déclenchement systématique de l'accouchement en cas d'antécédent de mort fœtale inexplicée. En cas de souhait parental, l'âge gestationnel sera à discuter avec le couple en prenant en compte leur état d'anxiété mais également la balance bénéfices/risques pour le nouveau-né.

10. Champ 8 – Particularité de la prise en charge d'une mort fœtale en cas de grossesse gémellaire

Q8.1 – Recommandations générales quelle que soit la chorionicité

Proposition 8.1.1 – En cas de mort fœtale dans le cadre d'une grossesse gémellaire, il est proposé qu'une évaluation du jumeau survivant soit réalisée dès que le diagnostic est posé.

Avis d'expert

Argumentaire :

En cas de mort fœtale dans une grossesse gémellaire, il existe un risque élevé de mort fœtale du cojumeau, quelle que soit la chorionicité. La cause de la mort fœtale du premier jumeau peut être à l'origine de la mort fœtale du cojumeau. En cas de grossesse monochoriale, il existe en outre un risque de transfusion fœto-fœtale qui peut être à l'origine d'une mort fœtale du cojumeau.

Dans une méta-analyse récente, Mackie et al. retrouvent une mortalité *in utero* du cojumeau de 22,4 % en cas de grossesse bichoriale [365], sans cause univoque pour ces décès, bien qu'une cause commune aux deux décès en soit vraisemblablement le plus souvent à l'origine (infections, complications hypertensives, anomalies chromosomiques d'une grossesse monozygote...). Ce risque est bien plus élevé que ce qui était rapporté dans les méta-analyses plus anciennes [366,367], sans explication claire pour cette différence, en dehors d'un possible biais de publication avec une surreprésentation de petites études récentes rapportant des issues défavorables. Ces résultats sont à interpréter dès lors avec prudence.

L'échographie permet d'évaluer la vitalité du jumeau survivant et, dans certains cas, de comprendre la cause de la mort fœtale du cojumeau. Un enregistrement du rythme cardiaque fœtal peut être discuté en fonction de l'âge gestationnel.

Au total, quelle que soit la chorionicité, il est indispensable de réaliser une évaluation du cojumeau dès que possible afin d'adapter la prise en charge ultérieure.

Proposition 8.1.2 – Il est proposé que la réalisation d'un bilan étiologique de la mort fœtale au moment du diagnostic soit adaptée aux circonstances de celle-ci et s'attache surtout à évaluer s'il existe un risque pour le cojumeau. Après l'accouchement, des examens cytogénétiques, fœtopathologiques et placentaires peuvent être proposés comme pour les grossesses monofœtales, mais en informant le couple que ceux-ci risquent d'être moins contributifs si le délai entre la mort fœtale et l'accouchement est important.

Avis d'expert

Argumentaire :

Peu de données sont disponibles sur l'intérêt du bilan étiologique en cas de grossesse gémellaire. Gulati et al. proposent une classification des causes de mort fœtale spécifiquement mise au point pour les grossesses gémellaires nommée CoDiT [368]. Cette classification est testée sur une population post-mortem de 144 grossesses gémellaires issues de 14 institutions anglaises, dont une grande majorité de morts des deux fœtus (93 %) et une proportion élevée de grossesses monochoriales (46 %). Cette étude retrouve une majorité de causes « placentaires » (44 %, incluant les complications spécifiques des grossesses monochoriales) suivies de causes « inconnues » (25 %) puis d'« anomalies congénitales » (16 %). Parmi les grossesses bichoriales, les anomalies placentaires étaient les causes les plus fréquentes (47 % des cas, dont près de 90 % de chorioamnionites aiguës-classées parmi les causes placentaires par les auteurs), et l'étiologie était inexpliquée dans 20 % des cas. Ces données doivent prendre en compte le biais lié à la surreprésentation des morts des deux fœtus : en effet un examen placentaire et autopsique est plus contributif si la mort fœtale est récente. Il n'y a pas d'études incluant des données post-mortem complètes sur les causes de mort fœtale lorsque celle-ci a lieu à un âge gestationnel précoce et que la grossesse est poursuivie : en effet, dans ce cas l'autopsie est peu contributive.

Il n'y a pas de données sur l'intérêt de réaliser un bilan cytogénétique systématique en cas de mort fœtale d'un jumeau. De plus, la date de la mort n'étant que rarement connue, le risque d'échec des techniques cytogénétiques habituelles est élevé en cas de mort fœtale ancienne, si un prélèvement de liquide amniotique est finalement décidé.

Compte tenu de ces éléments, il paraît raisonnable que le bilan soit adapté au contexte, sans envisager de bilan systématique. Il n'y a pas de recommandation internationale sur la nature du bilan à réaliser [369].

Proposition 8.1.3 – En cas de mort fœtale dans le cadre d'une grossesse gémellaire, il est proposé de ne pas réaliser de suivi du bilan d'hémostase.

Avis d'expert

Argumentaire :

La question des troubles de l'hémostase en cas de mort fœtale est traitée dans le champ 4. Les troubles de l'hémostase sont particulièrement rares en cas de grossesse gémellaire (hormis le cas particulier d'un hématome rétroplacentaire) et quelle que soit la chorionicité [370-372]. Néanmoins, les données étayant cette affirmation sont rares et anciennes : par exemple une série de 16 cas publiée en 1990 [373] ou une série plus récente de 13 cas [374] ne retrouvent aucun cas de coagulation intravasculaire disséminée. Au vu de ces quelques données rassurantes, il ne paraît pas nécessaire de réaliser de surveillance particulière du bilan d'hémostase.

Q8.2 Cas particulier des grossesses bichoriales

Proposition 8.2.1 – Il est proposé que le suivi échographique soit mensuel dans les suites d'une mort fœtale en cas de grossesse bichoriale.

Avis d'expert

Argumentaire :

Bien qu'il n'y ait aucun risque d'exsanguination aiguë du jumeau survivant en cas de grossesse bichoriale, le risque de mort fœtale est néanmoins estimé à 22,4 % dans une méta-analyse récente [365]. Cette même méta-analyse retrouve un risque élevé (21,2 %) d'anomalies cérébrales postnatales chez le jumeau survivant. La prématurité en est la cause plus probable, mais le moment de survenue de ces anomalies n'est pas documenté. Néanmoins, les auteurs de cette méta-analyse suggèrent que ces résultats puissent possiblement présenter un biais de publication lié à une surreprésentation d'études de petites tailles rapportant des issues défavorables. Les méta-analyses plus anciennes retrouvent néanmoins un taux de complications moindre et en particulier une mortalité (4 %) et une morbidité neurologique (1 %) bien plus faibles pour le cojumeau [366].

Il n'y a pas de données dans la littérature évaluant le bénéfice du maintien d'une surveillance échographique mensuelle. La surveillance doit être adaptée à la cause potentielle de la mort fœtale et à l'âge gestationnel de survenue de celle-ci. Les risques de mort fœtale du cojumeau rapportés dans la littérature, ainsi que la persistance d'un risque de survenue de retard de croissance *in utero* lié à la gémellité peuvent justifier une surveillance accrue, en maintenant une surveillance échographique mensuelle.

Proposition 8.2.2 – Il est proposé de ne pas induire de prématurité à la suite de la mort fœtale d'un jumeau en cas de grossesse bichoriale.

Avis d'expert

Argumentaire :

Certaines causes de mort fœtale pouvant affecter le cojumeau vivant, il peut paraître naturel de vouloir soustraire ce cojumeau de ce risque éventuel en réalisant une naissance prématurée lorsque ce fœtus est viable. De plus, le retentissement psychologique sur la patiente du décès *in utero* d'un jumeau peut également pousser à une naissance anticipée. Dans le cas particulier d'une cause obstétricale possiblement responsable de la mort fœtale du premier jumeau (RPM, pathologie hypertensive sévère, infection), l'âge gestationnel d'accouchement doit être évalué au cas par cas en fonction du risque évalué pour le jumeau survivant. Dans les autres cas, il n'y a probablement pas de bénéfice à induire une prématurité après le diagnostic d'une mort fœtale. Néanmoins, il n'y a aucune étude comparative robuste permettant d'évaluer une attitude expectative comparativement à une naissance prématurée.

En effet, des études rétrospectives de petites séries de cas ne montrent pas une augmentation du risque d'issues défavorables en cas de poursuite de la grossesse : une série ancienne de 15 cas semble rassurante pour les naissances réalisées au-delà de 37 SA [375]. Toutefois, le design rétrospectif, la taille de la série, l'hétérogénéité des prises en charge et l'absence de stratification par chorionicité ne permettent pas de tirer de conclusions pour la pratique actuelle. Une autre série de cas de taille comparable ($n = 20$), retrouve des résultats similaires [376].

De plus, le risque de prématurité spontanée est élevé : la méta-analyse de Mackie et al. retrouve une incidence de prématurité de

50 % pour le jumeau survivant, que la grossesse soit monochoriale ou bichoriale [365]. Cette même méta-analyse montre que cette prématurité est induite dans 30 % des cas de grossesse bichoriale et 60 % des cas de grossesse monochoriale. Dans une étude de registre de 65 cas, le risque de prématurité < 34 SA, < 32 SA et < 28 SA était respectivement de 66,1 %, 48,4 % et 19,4 % après mort fœtale d'un jumeau [377]. Cette étude ne retrouve pas de différence dans la répartition des âges gestationnels de naissance entre les grossesses bichoriales et monochoriales. Par ailleurs, les auteurs montrent que le risque de prématurité < 34 SA semble plus élevé lorsque la mort fœtale survient à 26–32 SA, en comparaison aux cas pour lesquels la mort fœtale survient plus précocement.

Malgré l'absence de données récentes, les recommandations internationales s'accordent pour la poursuite de la grossesse [369], essentiellement par consensus d'experts. L'âge gestationnel d'accouchement doit néanmoins prendre en compte la demande et l'état psychologique parental, la cause possible ou probable de la mort fœtale, le bien-être fœtal du jumeau survivant et les antécédents obstétricaux.

Q8.3 – Cas particulier des grossesses monochoriales biamniotiques

Proposition 8.3.1 – En cas de diagnostic de mort fœtale dans le cadre d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique, il est proposé d'informer le centre de compétence.

Avis d'expert

Argumentaire :

Le Centre de référence pour les pathologies rares des grossesses monochoriales (*paradigm*) situé à l'hôpital Necker permet une prise en charge des complications sur l'ensemble du territoire français par un maillage de centres de compétence. Ces centres ont pour mission la prise en charge en urgence et l'organisation des soins pour les complications des grossesses monochoriales.

Compte tenu du risque d'exsanguination aiguë du cojumeau en cas de mort fœtale d'un jumeau d'une grossesse monochoriale, il est indispensable d'informer sans délai un centre de compétence. Le centre jugera de la conduite à tenir et de la nécessité d'un éventuel transfert *in utero*.

Proposition 8.3.2 – En cas de diagnostic de mort fœtale dans le cadre d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique, il est proposé de rechercher en urgence des signes d'anémie fœtale aiguë à l'échographie chez le jumeau survivant.

Avis d'expert

Argumentaire :

En cas de mort fœtale d'un fœtus d'une grossesse monochoriale biamniotique, il existe un risque élevé d'exsanguination immédiate du cojumeau dans la circulation du fœtus décédé à travers les anastomoses vasculaires placentaires, avec hypovolémie et anémie sévère aiguës [378,379]. Ceci peut conduire au décès ou à des lésions cérébrales ischémohémorragiques du cojumeau survivant. Ce risque a été évalué dans plusieurs méta-analyses et revues systématiques [365–367]. La méta-analyse la plus récente [365] estime le risque de décès du cojumeau à 41 %. Le risque de lésions cérébrales diagnostiquées en prénatal est estimé à 20 % (par IRM) chez les fœtus survivants, et à 43 % en postnatal. Cette différence a des causes multiples : (i) les lésions cérébrales de bas débit par

hypovolémie n'étaient possiblement pas encore visibles en prénatal ; (ii) la prématurité peut être responsable d'un surrisque d'anomalies cérébrales ; (iii) des biais sont possibles : les cohortes dans lesquelles est évalué le taux de lésions prénatales ne sont pas les mêmes que celles dans lesquelles sont évaluées les lésions postnatales. En cas de survie du cojumeau, l'anémie faisant suite à cette exsanguination se manifeste par une élévation du pic systolique de vélocité dans l'artère cérébrale moyenne (PSV ACM) [380] et possiblement par des signes généraux d'anémie fœtale. En cas d'anémie, la réalisation d'une transfusion sanguine permettrait d'éviter le décès mais ne réduit pas le risque d'accident ischémohémorragique cérébral. En effet, les petites séries publiées (de l'ordre d'une dizaine de cas) retrouvent une incidence élevée de lésions malgré une transfusion *in utero*, de 20 % à 37 %, même lorsqu'elle est réalisée dans les 24 heures qui suivent le décès [381–383].

La réalisation d'une transfusion doit être discutée en urgence dans un centre spécialisé, la date présumée du décès, l'âge gestationnel de la grossesse, l'évaluation échographique, des difficultés techniques et selon le souhait de la patiente.

Proposition 8.3.3 – En cas de mort fœtale dans le cadre d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique, il est proposé une surveillance échographique hebdomadaire le premier mois. Une imagerie cérébrale fœtale associant une échographie diagnostique et une IRM est préconisée au moins 4 semaines après le diagnostic de mort fœtale selon l'âge gestationnel.

Avis d'expert

Argumentaire :

Les lésions cérébrales ischémohémorragiques résultant d'un bas débit lors de l'hypovolémie survenant immédiatement après le décès du cojumeau d'une grossesse monochoriale ne sont pas visibles immédiatement [384]. Le taux de lésions cérébrales prénatales chez le jumeau survivant est variable dans la littérature : si la méta-analyse de Mackie et al. retrouve un risque de 20 % [365], certaines séries de cas retrouvent un taux inférieur (18 % dans la cohorte de van Klink et al. [384], 3,5 % dans une cohorte israélienne [385]).

Bien que la nature des lésions ait été documentée en IRM [386,387], il n'y a pas de données évaluant l'apport de l'IRM systématique lorsque l'échographie est jugée normale dans les grossesses monochoriales compliquées par la mort d'un jumeau.

En revanche, l'IRM fœtale a montré son bénéfice en cas de suspicion échographique d'anomalie cérébrale dans les grossesses monofœtales à risque de lésions cérébrales : la cohorte MERIDIAN [388] a montré que l'IRM permettait d'ajouter des informations diagnostiques dans 49 % des cas, de modifier le pronostic dans 20 % des cas, et de changer la prise en charge dans 1/3 des cas, comparé à l'échographie seule.

Finalement, compte tenu de l'accès de plus en plus facile à l'IRM, de nombreuses sociétés savantes [389,390] recommandent la réalisation de celle-ci quatre semaines après la date présumée de la mort fœtale, en plus du suivi échographique du développement cérébral. Il n'existe pas d'étude évaluant le délai optimal entre le diagnostic de mort fœtale et la réalisation d'une IRM, le délai de quatre semaines reposant sur un consensus d'expert. Ce délai est néanmoins nécessaire, l'IRM pouvant être normale, si elle est réalisée trop précocement après la mort fœtale pouvant ne pas être encore visible.

Proposition 8.3.4 – En cas de mort fœtale d'un des jumeaux dans un contexte de grossesse monochoriale, il est proposé de ne pas induire la naissance immédiatement. L'âge gestationnel de naissance pourra être discuté avec le centre de compétences.

Avis d'expert

Argumentaire :

Pour les grossesses monochoriales, le jour et *a fortiori* l'horaire du décès n'étant pratiquement jamais connus et l'hypovolémie survenant vraisemblablement dans les heures qui suivent [378,379], la naissance immédiate d'un fœtus hypovolémique lors de la constatation échographique du décès d'un fœtus et de l'anémie chez le cojumeau ne permet pas de réduire la morbidité neurologique, le bas débit ayant déjà eu lieu. Au contraire, l'objectif serait plutôt de se laisser le temps de réaliser l'imagerie cérébrale (échographie et IRM) dans les semaines qui suivent, avec parfois la réalisation d'une transfusion in utero si nécessaire. Cette stratégie est d'ailleurs reprise par de nombreuses recommandations internationales, en particulier RCOG, ISUOG et RANZCOG [369].

Déclaration de liens d'intérêts

Olivia Anselem a participé à des réunions de conseil et des symposiums pour Sanofi et Pfizer, et a participé à des symposiums dans les trois dernières années. Julie Blanc a participé à des réunions de conseil pour Organon et Effik dans les trois dernières années. Matthieu Dap a participé à un symposium pour Exeltis dans les trois dernières années. Charles Garabedian a participé à des réunions de conseil pour Organon, et a participé à des symposiums pour Ferring et General Electrics dans les trois dernières années. Paul Guerby a participé à des réunions de conseil pour Norgine et Alexion, et a participé à des symposiums pour Organon, Theramex et General Electrics dans les trois dernières années. Alexandre Vivanti a participé à une réunion de conseil pour Norgine dans les trois dernières années.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Soixante-dix-neuf relecteurs ont revu le texte lors du Delphi et nous les remercions pour leur précieuse évaluation et les commentaires réalisés ([liste Tableau S26](#)).

Annexe A. Tableau 1 Synthèse du consensus formalisé d'experts

Recommandation ou proposition	Grade et qualité de la preuve
Champ 1 – Définition, diagnostic et épidémiologie	
Le groupe d'experts a proposé comme dénomination « mort fœtale » plutôt que « mort <i>in utero</i> » ou « mort fœtale <i>in utero</i> » La mort fœtale est définie par l'arrêt spontané de l'activité cardiaque du fœtus à partir de 14 SA + 0 j Il est proposé de réaliser une échographie obstétricale pour affirmer une mort fœtale.	Avis d'experts
Champ 2 – Prévention de la mort fœtale en population générale	
Dans la population générale, il est recommandé de pratiquer une activité physique, devant l'absence d'association démontrée avec le risque de mort fœtale et en raison de ses effets bénéfiques reconnus pendant la grossesse. Il est recommandé de ne pas préconiser le repos pour réduire le risque de mort fœtale.	Recommandation faible Qualité de la preuve basse
Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation sur la position d'endormissement afin de réduire le risque de mort fœtale.	Absence de recommandation Qualité de la preuve très basse
En population générale, Il est recommandé de ne pas prescrire une supplémentation en vitamine A, ni en micronutriments, ni en vitamine D dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale.	Recommandation faible Qualité de la preuve basse
En population générale, il est recommandé de ne pas prescrire d'aspirine dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale.	Recommandation faible Qualité de la preuve très basse
Il est recommandé de vacciner les femmes enceintes contre la grippe en période épidémique et contre le SARS-CoV-2 notamment pour réduire le risque de mort fœtale.	Recommandation forte Qualité de la preuve basse
En population générale, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation concernant la réalisation systématique d'un Doppler ombilical lors des échographies de dépistage dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale	Absence de recommandation Qualité de la preuve basse
En population générale, il est recommandé de ne pas réaliser de recherche systématique d'un circulaire du cordon au cours des échographies de dépistage.	Recommandation forte Qualité de la preuve basse
En population générale, hors situation à risque, il est recommandé de ne pas réaliser de surveillance antepartum systématique par cardiocardiographie dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale.	Recommandation faible Qualité de la preuve très basse
En population à bas risque, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation concernant le déclenchement systématique à 39 semaines d'aménorrhée dans le seul but de réduire le risque de mort fœtale.	Absence de recommandation Qualité de la preuve basse
Champ 3 – Mouvements actifs fœtaux et risque de mort fœtale	
En population générale, il est recommandé de ne pas encourager les femmes à réaliser un compte des mouvements actifs fœtaux pour réduire le risque de mort fœtale.	Recommandation forte Qualité de la preuve élevée
Il est proposé de considérer la perception maternelle de diminution des mouvements actifs fœtaux comme un point d'appel nécessitant une évaluation. En cas de consultation pour diminution des mouvements actifs fœtaux, il est proposé de : <ul style="list-style-type: none"> • Vérifier la présence d'une activité cardiaque fœtale. • Réaliser une évaluation initiale : <ul style="list-style-type: none"> • Rechercher une situation à risque, notamment de retard de croissance <i>in utero</i> et d'anémie fœtale par l'examen clinique et l'analyse du dossier obstétrical. • Réaliser une évaluation fœtale par : <ul style="list-style-type: none"> • un enregistrement du rythme cardiaque fœtal et perception des mouvements fœtaux • Et/ou une échographie objectivant les mouvements fœtaux et appréciant la quantité de liquide amniotique, sans nécessité de réaliser un score biophysique (score de Manning). Le choix de la ou des méthodes d'évaluation sera dépendante de l'âge gestationnel, du contexte et des ressources locales. Si l'évaluation initiale est normale et qu'il n'est pas suspecté de pathologie sous-jacente, il est proposé de ne pas réaliser de test de Kleihauer, ni de prévoir une surveillance spécifique, ni un déclenchement systématique de l'accouchement. Si l'évaluation initiale n'est pas normale, la prise en charge doit être adaptée au cas par cas.	Avis d'experts

Champ 4 – Bilan en cas de mort fœtale	
Il est proposé de réaliser un bilan d'hémostase (numération plaquettaire, TP, TCA et un dosage du fibrinogène plasmatique) lors du diagnostic de mort fœtale dans les contextes d'hématome rétroplacentaire, de pathologie hypertensive ou de sepsis afin de rechercher une coagulation intravasculaire disséminée.	Avis d'experts
En cas de mort fœtale, il est proposé qu'un interrogatoire systématique associé à un examen physique soit conduit afin d'orienter le bilan étiologique. Lors du diagnostic de mort fœtale, il est proposé de réaliser un examen échographique qui peut se limiter à la vérification de la présentation fœtale, de la quantité de liquide amniotique, de la localisation placentaire et à la recherche d'un hématome rétroplacentaire.	Avis d'experts
En cas de mort fœtale, il est recommandé de proposer un bilan génétique fœtal afin de contribuer à en déterminer la cause. Il est recommandé de réaliser une analyse chromosomique par puce à ADN plutôt qu'un caryotype conventionnel afin d'identifier plus fréquemment une anomalie potentiellement causale.	Recommandation forte Qualité de la preuve basse
En cas de mort fœtale, il est proposé de privilégier un prélèvement postnatal à visée génétique sur la face fœtale placentaire	Avis d'experts
Il est proposé qu'un examen externe fœtal soit systématiquement proposé en cas de mort fœtale. Au mieux, un examen externe sera réalisé par un médecin fœtopathologiste, et si cela n'est pas possible, par un professionnel de santé en salle de naissance à l'aide de la fiche standardisée. En cas de doute sur le sexe fœtal, il est proposé de ne pas faire figurer le sexe sur l'acte de naissance et d'attendre le résultat de l'examen fœtopathologique ou génétique s'ils sont réalisés.	Avis d'experts
En cas de mort fœtale, il est recommandé de proposer un examen fœtopathologique afin de contribuer à en déterminer la cause. Il est recommandé de réaliser un examen anatomopathologique placentaire	Recommandation forte Qualité de la preuve modérée
Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une proposition concernant l'intérêt de l'IRM post-mortem en cas de mort fœtale.	Avis d'experts
En cas de mort fœtale, il est proposé de réaliser systématiquement un test de Kleihauer et la recherche d'agglutinines irrégulières. Selon le contexte clinique et échographique, on pourra réaliser un bilan infectieux (sérologies et prélèvements bactériologiques ou virologiques selon le contexte), la recherche d'un diabète, un bilan thyroïdien et/ou un dosage d'acides biliaires. Il est proposé de rechercher des anticorps antiphospholipides en cas de mort fœtale. La recherche de thrombophilies constitutionnelles classiques doit être réservée aux cas des femmes présentant des antécédents personnels ou familiaux d'évènements thromboemboliques.	Avis d'experts
Il est proposé d'utiliser une classification afin d'améliorer les connaissances épidémiologiques et pour aider à homogénéiser les causes de mort fœtale. Il n'y a pas de classification idéale et le choix de celle-ci dépendra de l'objectif qui est privilégié. Le groupe d'experts encourage une harmonisation locale.	Avis d'experts
Il est proposé de réaliser une consultation de synthèse dans les suites d'une mort fœtale ayant pour objectifs de : – évaluer l'état physique et psychologique des parents ; – restituer les résultats des bilans prescrits ; – discuter la cause de la mort fœtale ; – informer sur la surveillance pour une future grossesse (risque de récurrence et prise en charge).	Avis d'experts
Champ 5 – Déclenchement, accouchement et post-partum	
En cas de situation à risque de coagulation intravasculaire disséminée (pathologie hypertensive, hématome rétroplacentaire ou sepsis) ou à risque vital maternel, il est proposé d'induire la naissance sans délai. Dans les autres situations, il est proposé de prendre en compte le souhait de la patiente pour déterminer le délai d'expectative. Le retour à domicile est possible si souhaité. Il est proposé de privilégier la voie basse en cas d'utérus non cicatriciel. En cas d'utérus cicatriciel, quel que soit le nombre de cicatrices utérines, le déclenchement du travail paraît préférable à une césarienne programmée dans la majorité des cas. Dans tous les cas, en cas d'urgence vitale maternelle, une césarienne doit être envisagée.	Avis d'experts
En cas de mort fœtale, il est recommandé de ne pas utiliser de façon concomitante les dilateurs osmotiques et une prostaglandine.	Recommandation faible Qualité de la preuve modérée

<p>En cas de mort fœtale, il est recommandé de prescrire un traitement par mifépristone 200 mg au moins 24 heures avant de débiter la prise de prostaglandine pour réduire le délai déclenchement–accouchement.</p>	<p>Recommandation faible Qualité de la preuve basse</p>
<p>Les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation concernant :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La réalisation d’une préparation cervicale séquentielle par dilateurs osmotiques avant une administration d’une prostaglandine pour réduire la durée du déclenchement. – La voie d’administration (vaginale ou orale) du misoprostol pour réduire la durée déclenchement–accouchement dans la prise en charge d’une mort fœtale. – La voie d’administration (vaginale ou orale) du misoprostol à privilégier pour réduire la morbidité maternelle dans la prise en charge d’une mort fœtale. – Le choix de la prostaglandine dans la prise en charge d’une mort fœtale afin de réduire la durée du déclenchement et pour réduire le risque de morbidité maternelle 	<p>Absence de recommandation Qualité de la preuve très basse</p>
<p>En cas de déclenchement dans un contexte d’utérus cicatriciel, il est proposé d’utiliser du misoprostol aux doses minimales nécessaires quel que soit l’âge gestationnel. Il est proposé de mettre en place une analgésie périmédullaire dès le début du déclenchement si la patiente le souhaite, quel que soit l’âge gestationnel. En cas de contre-indication à cette dernière, une analgésie par morphiniques intraveineux (rémifentanil en première intention) en mode auto contrôlé pourra être proposée.</p>	<p>Avis d’experts</p>
<p>En cas de mort fœtale, le groupe d’experts propose la prise en charge suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une possibilité de retour à domicile avant le déclenchement, si celui-ci est souhaité par la patiente et en l’absence de situation à risque vital maternel. • La prise de 200 mg de mifépristone au moins 24 h avant le début du déclenchement. La patiente doit être mise au courant de la possibilité de début de travail après la prise de ce traitement. • L’utilisation de dilateurs osmotiques n’a pas démontré son efficacité dans la prise en charge des morts fœtales et n’est donc pas proposée. • Une analgésie périmédullaire dès le début du déclenchement si la patiente le souhaite, ou une analgésie par morphiniques intraveineux en cas de contre-indication. • En cas d’utérus non cicatriciel : <ul style="list-style-type: none"> • Entre 14 et 31 SA : Un déclenchement par misoprostol 400 µg toutes les 4 h par voie orale ou vaginale. • À partir de 32 SA : Les méthodes de déclenchement utilisées sur fœtus vivant sont possibles. En cas de déclenchement par misoprostol, la dose maximale préconisée est de 200 µg toutes les 4 h. • En cas d’utérus unicatriciel : <ul style="list-style-type: none"> • La tentative de voie basse est à privilégier dans la majorité des cas après discussion avec la patiente sur la balance bénéfices/risques entre les deux voies d’accouchement (voie basse ou césarienne). • Entre 14 et 31 SA : Un déclenchement par misoprostol 200 µg toutes les 4 h par voie orale ou vaginale, sans dépasser la dose de 600 µg/24 h. • À partir de 32 SA : Les méthodes de déclenchement utilisées sur fœtus vivant sont possibles. • En cas d’utérus multicatriciel : <ul style="list-style-type: none"> • La voie basse doit être privilégiée dans la majorité des cas. • Si celle-ci est choisie, le même protocole que pour l’utérus unicatriciel pourra s’appliquer. • Dans tous les cas, l’objectif est de rompre la poche des eaux le plus tôt possible afin de réduire la durée déclenchement–accouchement. 	<p>Avis d’experts</p>
<p>Il est proposé de prescrire de la cabergoline en post-partum immédiat afin d’éviter une montée laiteuse quel que soit l’âge gestationnel de la mort fœtale, après avoir discuté des effets secondaires du traitement avec la patiente. Une hospitalisation courte dans les suites de l’accouchement dont la durée doit être adaptée au cas par cas selon le risque ou la survenue de complications maternelles. Un délai pour la consultation de synthèse post-partum doit être donné à la patiente avant la sortie.</p>	<p>Avis d’experts</p>
<p>Champ 6 – Annonce et accompagnement</p>	

<p><i>L'annonce d'une mort fœtale</i></p> <p>Il est proposé de porter une attention particulière à la façon d'annoncer la mort fœtale afin d'éviter de majorer la détresse des parents, en s'adaptant à la singularité de chaque situation. Il est proposé, lorsque cela est possible, de prendre connaissance préalablement à l'annonce des éléments disponibles informant sur le motif de consultation, le contexte de la grossesse et les facteurs de vulnérabilité sociale ou psychologique éventuels. Il est proposé, lorsque cela est possible, de faire l'annonce de mort fœtale en binôme médecin/sage-femme ou d'organiser un relais avec les autres professionnels de santé en charge de la femme pour permettre une continuité dans l'accompagnement. Il est proposé, une fois le diagnostic confirmé, que l'annonce soit faite en utilisant des mots simples, sans ambiguïté et d'éviter les mots médicaux techniques ou laissant une place au doute. Cette annonce peut être précédée d'une phrase d'introduction.</p> <p>Il est proposé de connaître les principes généraux de la communication paraverbale et ceux de la communication non verbale. Il est proposé d'adopter une attitude empathique et de pratiquer l'« écoute active » lors de l'annonce afin d'apporter aux parents un soutien émotionnel. Il est proposé pour le soignant d'identifier ses propres mécanismes d'adaptation et d'éviter ceux qui témoigneraient d'une faible implication auprès des parents. Il est proposé de clore l'annonce par une proposition de nouvel entretien dans un délai court. Le détail de la prise en charge ne peut pas être explicité dans les suites immédiates de l'annonce en raison d'une saturation des capacités d'écoute des parents liée à la charge émotionnelle. Il peut être utile à ce moment d'identifier des soutiens dans l'entourage. Il est proposé de se former à l'annonce d'une mauvaise nouvelle en périnatalité. Il est proposé d'encourager des temps d'échanges entre professionnels et de mettre à leur disposition un soutien.</p>	<p>Avis d'experts</p>
<p><i>Après l'annonce, l'information sur la prise en charge et l'accompagnement</i></p> <p>Il est proposé d'organiser un ou plusieurs entretiens pour informer les parents sur le déroulement de la prise en charge, l'intérêt des examens complémentaires (notamment l'examen fœtopathologique), le devenir du corps, les démarches administratives, leurs droits sociaux et de recueillir leurs souhaits. Il est proposé d'informer les parents de l'intérêt des différents examens pouvant être réalisés dans un but étiologique, en particulier l'examen fœtopathologique. Il est proposé d'informer les parents des différentes possibilités de prise en charge du corps de leur bébé et de les accompagner dans leurs démarches. L'intervention d'un assistant de service social peut être utile. Il est proposé de recueillir des traces mémorielles (photos, empreintes, bracelets de naissance) qui seront mises à la disposition des parents. Il est proposé d'accompagner les parents dans les démarches administratives. L'intervention d'un assistant de service social peut être utile. Il est proposé de prévoir une période de repos dans les suites de l'accouchement dont la durée doit être adaptée au cas par cas. À partir de 22 SA au jour de l'accouchement (ou en cas de poids du nouveau-né supérieur ou égal à 500 g), les droits aux congés maternités et paternités sont ouverts.</p>	<p>Avis d'experts</p>
<p><i>Accompagnement en salle de naissances</i></p> <p>Il est proposé de mettre en place autour des parents pendant la durée du déclenchement et pendant l'accouchement un environnement paisible, confortable et sécurisé. Toutes les mesures qui peuvent permettre de réduire l'anxiété doivent être encouragées.</p> <p>Il est proposé de laisser le libre choix à chacun des deux parents de voir ou non leur enfant. Il est proposé d'être prudent sur la détermination du sexe à partir de l'examen des organes génitaux notamment pour les petits âges gestationnels. Toutes les mesures qui participent à humaniser le nouveau-né sont à encourager.</p> <p>Il est proposé de mettre en place un suivi dans les jours qui suivent la sortie. Une consultation postnatale précoce afin d'évaluer l'état psychologique de la femme est souhaitable. Une consultation de synthèse afin de restituer les résultats des examens et d'envisager le suivi d'une grossesse ultérieure doit être proposée.</p>	<p>Avis d'experts</p>
<p><i>L'accompagnement psychologique</i></p> <p>Il est proposé d'informer les femmes de l'intérêt d'un soutien psychologique pour elles et le co-parent. Une formation sur le deuil périnatal est souhaitable pour les personnels qui sont amenés à accompagner ces parents. Le recours à un(e) psychologue doit systématiquement être proposé.</p>	<p>Avis d'experts</p>
<p><i>Particularités des grossesses gémellaires</i></p> <p>Il est proposé de tenir compte des particularités de l'accompagnement d'une mort fœtale dans une grossesse multiple.</p>	<p>Avis d'experts</p>
<p><i>Aide des associations</i></p> <p>Il est proposé d'informer les couples de l'existence d'associations d'accompagnement des parents confrontés au deuil périnatal pouvant leur venir en aide.</p>	<p>Avis d'experts</p>

<p><i>Suivi lors d'une grossesse ultérieure</i> Il est proposé de ne pas contraindre le projet des parents à un délai optimal avant d'initier une nouvelle grossesse après une mort fœtale dans le but d'atténuer l'impact psychique de cet antécédent sur le vécu de la nouvelle grossesse. Le délai est donc celui qui conviendra aux parents. Il est proposé de mettre en place un soutien psychologique durant les grossesses suivant une mort fœtale pour la femme et le co-parent. Il est proposé de poursuivre la prise en charge psychologique durant le post-partum des grossesses suivant une mort fœtale pour la femme et le co-parent.</p>	<p>Avis d'experts</p>
<p>Champ 7 – Prise en charge de la grossesse ultérieure</p>	
<p>En cas d'antécédent de mort fœtale inexpliquée, les données de la littérature sont insuffisantes en nombre et en qualité pour émettre une recommandation quant à la prescription d'aspirine lors d'une grossesse ultérieure.</p>	<p>Absence de recommandation Qualité de la preuve très basse</p>
<p>En cas d'antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire, il est recommandé de prescrire de l'aspirine à faible dose afin de diminuer la morbidité périnatale.</p>	<p>Recommandation faible Qualité de la preuve très basse</p>
<p>En cas d'antécédent de mort fœtale inexpliquée, il est recommandé de ne pas administrer des HBPM en plus de l'aspirine en comparaison à l'aspirine seule afin de réduire la morbidité périnatale.</p>	<p>Recommandation faible Qualité de la preuve très basse</p>
<p>En cas d'antécédent de mort fœtale d'origine vasculaire, il est recommandé de ne pas administrer un traitement par aspirine associé à une héparinothérapie en comparaison à l'aspirine seule afin de réduire la morbidité périnatale.</p>	<p>Recommandation faible Qualité de la preuve très basse</p>
<p>En cas d'antécédent de mort fœtale et de syndrome des antiphospholipides, il est recommandé d'associer un traitement par aspirine à une héparinothérapie afin de diminuer la morbidité périnatale lors d'une prochaine grossesse</p>	<p>Recommandation faible Qualité de la preuve très basse</p>
<p>Il est proposé de ne pas préconiser un délai optimal avant d'initier une nouvelle grossesse du seul fait de l'antécédent de mort fœtale. Le délai sera celui qui conviendra aux parents.</p>	<p>Avis d'experts</p>
<p>En cas d'antécédent de mort fœtale, il est proposé de rechercher tous les éléments (cliniques, biologiques, échographiques, génétiques et histopathologiques) permettant d'avoir une orientation sur la cause de la mort fœtale afin de proposer une prise en charge adaptée. Il est proposé d'informer la femme et le co-parent de la possibilité d'un soutien psychologique. Il est proposé que le suivi de la grossesse soit initié par un gynécologue-obstétricien. Les modalités et la fréquence de la surveillance dépendront du contexte et de la cause de la mort fœtale. La surveillance par enregistrement du rythme cardiaque fœtal n'est pas indiquée du seul fait de l'antécédent de mort fœtale. Il est proposé de ne pas déclencher systématiquement l'accouchement. Cependant, un déclenchement est possible en fonction du contexte et de la demande parentale. L'âge gestationnel sera discuté en tenant compte des bénéfices et des risques, notamment avant 39 SA. En cas de cause de mort fœtale identifiée, la prise en charge sera adaptée au cas par cas.</p>	<p>Avis d'experts</p>
<p>Champ 8 – Particularités de la prise en charge d'une mort fœtale en cas de grossesse gémellaire</p>	
<p><i>Recommandations générales quel que soit la chorionicité</i> En cas de mort fœtale dans le cadre d'une grossesse gémellaire, il est proposé qu'une évaluation du jumeau survivant soit réalisée dès que le diagnostic est posé. Il est proposé que la réalisation d'un bilan étiologique de la mort fœtale au moment du diagnostic soit adaptée aux circonstances de celle-ci et s'attache surtout à évaluer s'il existe un risque pour le cojumeau. Après l'accouchement, des examens cytogénétiques, fœtopathologiques et placentaires peuvent être proposés comme pour les grossesses monofœtales, mais en informant le couple que ceux-ci risquent d'être moins contributifs si le délai entre la mort fœtale et l'accouchement est important. Il est proposé de ne pas réaliser de suivi du bilan d'hémostase.</p>	<p>Avis d'experts</p>
<p><i>Cas particulier des grossesses bichoriales</i> Il est proposé que le suivi échographique soit mensuel dans les suites d'une mort fœtale en cas de grossesse bichoriale. Il est proposé de ne pas induire de prématurité à la suite de la mort fœtale d'un jumeau.</p>	<p>Avis d'experts</p>
<p><i>Cas particulier des grossesses monochoriales</i> En cas de diagnostic de mort fœtale dans le cadre d'une grossesse gémellaire monochoriale biamniotique, il est proposé d'informer le centre de compétence. Il est proposé de rechercher en urgence des signes d'anémie fœtale aiguë à l'échographie chez le jumeau survivant. Il est proposé une surveillance échographique hebdomadaire le premier mois. Une imagerie cérébrale fœtale associant une échographie diagnostique et une IRM est préconisée au moins 4 semaines après le diagnostic de mort fœtale selon l'âge gestationnel. Il est proposé de ne pas induire la naissance immédiatement. L'âge gestationnel de naissance pourra être discuté avec le centre de compétences.</p>	<p>Avis d'experts</p>

Annexes. Matériels complémentaires

Les matériels complémentaires accompagnants la version en ligne de cet article sont disponibles sur <http://www.sciencedirect.com> et <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2024.07.005>.

Références

- [1] Delabaere A, Huchon C, Lavoue V, Lejeune V, Iraola E, Nedellec S, et al. Standardisation de la terminologie des pertes de grossesse : consensus d'experts du CNGOF. *Pertes de grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014;43(10):756–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.09.010>.
- [2] Lawn JE, Blencowe H, Waiswa P, Amouzou A, Mathers C, Hogan D, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030. *Lancet* 2016;387:587–603. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00837-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00837-5).
- [3] Blencowe H, Cousens S, Jassir FB, Say L, Chou D, Mathers C, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Global Health* 2016;4(2):e98–108. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00275-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00275-2).
- [4] Enquête nationale périnatale 2016. Rapport 2021. Les naissances, le suivi à deux mois et les établissements. Situation et évolution depuis 2016 [En ligne]; 2022 [Disponible sur : https://enp.inserm.fr/wp-content/uploads/2023/09/ENP2021_Rapport_MA_Juin2023.pdf (consulté le 26/06/2024)].
- [5] Quibel T, Bultez T, Nizard J, Subtil D, Huchon C, Rozenberg P. Morts fœtales in utero : consensus d'experts du CNGOF. *Pertes de grossesse. J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014;43(10):883–907. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2014.09.018>.
- [6] Brun JL, Sentilhes L, Torre A, Huchon C, Garabedian C, Legendre G, et al. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF : évaluation un an après révision de la méthodologie. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2022;50(2):130–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2021.11.008>.
- [7] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Late intrauterine fetal death and stillbirth. RCOG Green-top Guideline No. 55. [En ligne]; 2010 [Disponible sur : <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/late-intrauterine-fetal-death-and-stillbirth-green-top-guideline-no-55/> (consulté le 24/06/2024)].
- [8] Metz TD, Berry RS, Fretts RC, Reddy UM, Turrentine MA. Management of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2020;135(3):e110–32. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003719>.
- [9] Haute Autorité de santé. Protocole type d'examen autopsique fœtal ou néonatal. [Internet]; 2014 [Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1748463/fr/protocole-type-d-examen-autopsique-fœtal-ou-neonatal. (consulté le 24/06/2024)].
- [10] Martinez-Portilla RJ, Pauta M, Hawkins-Villarreal A, et al. Added value of chromosomal microarray analysis over conventional karyotyping in stillbirth work-up: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53(5):590–7. <http://dx.doi.org/10.1002/uo.20198>.
- [11] Schmitz T, Senat MV, Sentilhes L, Azria É, Deneux-Tharaux C, Huchon C, et al. Recommandations pour la pratique clinique du CNGOF : révision méthodologique du processus d'élaboration. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2020;48(1):3–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2019.10.028>.
- [12] Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;201:18–26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.02.015>.
- [13] Gissler M, Durox M, Smith L, Blondel B, Broeders L, Hindori-Mohangoo A, et al. Clarity and consistency in stillbirth reporting in Europe: why is it so hard to get this right? *Eur J Public Health* 2022;32(2):200–6. <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckac001>.
- [14] Page JM, Snowden JM, Cheng YW, Doss AE, Rosenstein MG, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death by each additional week of expectant management stratified by maternal age. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(4). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.045> [375.e1–375.e7].
- [15] Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.014> [309.e1–309.e7].
- [16] Muglu J, Rather H, Arroyo-Manzano D, Bhattacharya S, Balchin I, Khalil A, et al. Risks of stillbirth and neonatal death with advancing gestation at term: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of 15 million pregnancies. *PLoS Med* 2019;16(7):e1002838. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002838>.
- [17] Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;377(9774):1331–40. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62233-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62233-7).
- [18] Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(10):e0186287. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0186287>.
- [19] Salihi HM, Sharma PP, Ekdaryo OJ, Kristensen S, Badewa AP, Kirby RS, et al. Childhood pregnancy (10–14 years old) and risk of stillbirth in singletons and twins. *J Pediatr* 2006;148(4):522–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.11.018>.
- [20] Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014;311(15):1536–46. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.2269>.
- [21] Abrams BF, Leonard SA, Kan P, Lyell DJ, Carmichael SL. Interpregnancy weight change: associations with severe maternal morbidity and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2022;4(3):100596. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100596>.
- [22] Arechvo A, Nikolaidi DA, Gil MM, Rolle V, Syngelaki A, Akolekar R, et al. Incidence of stillbirth: effect of deprivation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61(2):198–206. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.26096>.
- [23] Thomson K, Moffat M, Arisa O, Jesurasa A, Richmond C, Odeniyi A, et al. Socioeconomic inequalities and adverse pregnancy outcomes in the UK and Republic of Ireland: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2021;11(3):e042753. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042753>.
- [24] Sheikh J, Allotey J, Kew T, Fernández-Félix BM, Zamora J, Khalil A, et al. Effects of race and ethnicity on perinatal outcomes in high-income and upper-middle-income countries: an individual participant data meta-analysis of 2,198,655 pregnancies. *Lancet* 2022;400(10368):2049–62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01191-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01191-6).
- [25] Lamont K, Scott NW, Jones GT, Bhattacharya S. Risk of recurrent stillbirth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h3080. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h3080>.
- [26] Wood S, Tang S. Risk of recurrent stillbirth: a cohort study. *BJOG* 2021;128(11):1775–81. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16718>.
- [27] Keag OE, Norman JE, Stock SJ. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018;15(1):e1002494. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002494>.
- [28] Moraitis A, Oliver-Williams C, Wood A, Fleming M, Pell J, Smith G. Previous caesarean delivery and the risk of unexplained stillbirth: retrospective cohort study and meta-analysis. *BJOG* 2015;122(11):1467–74. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.13461>.
- [29] Sarmon KG, Eliassen T, Knudsen UB, Bay B. Assisted reproductive technologies and the risk of stillbirth in singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2021;116(3):784–92. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.007>.
- [30] Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study: chronic hypertension and pregnancy complications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(2):228–35. <http://dx.doi.org/10.1002/uo.17493>.
- [31] Li F, Wang T, Chen L, Zhang S, Chen L, Qin J. Adverse pregnancy outcomes among mothers with hypertensive disorders in pregnancy: a meta-analysis of cohort studies. *Pregnancy Hypertension* 2021;24:107–17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2021>.
- [32] Lemieux P, Benham JL, Donovan LE, Moledina N, Pyllypuk C, Yamamoto JM. The association between gestational diabetes and stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2022;65(1):37–54. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05579-0>.
- [33] Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;377:e067946. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-067946>.
- [34] Ovdia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet* 2019;393(10174):899–909. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31877-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4).
- [35] Lalani S, Choudhry AJ, Firth B, Bacal V, Walker M, Wen SW, et al. Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2018;33(10):1854–65. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey269>.
- [36] Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. Early risk factors for pregnancy loss in lupus. *Obstet Gynecol* 2006;107(2, Part 1):293–9. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000194205.95870.86>.
- [37] Saccone G, Berghella V, Maruotti GM, Ghi T, Rizzo G, Simonazzi G, et al. Antiphospholipid antibody profile based obstetric outcomes of primary antiphospholipid syndrome: the PREGNANTS study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(5). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.026> [525.e1–525.e12].
- [38] Silver RM, Parker CB, Reddy UM, Goldenberg R, Coustan D, Dudley DJ, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol* 2013;122(3):641–57. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a1060e>.
- [39] Marufu TC, Ahankari A, Coleman T, Lewis S. Maternal smoking and the risk of still birth: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2015;15(1):239. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-015-1552-5>.
- [40] Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analyses of perinatal death and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2016;184(2):87–97. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwv301>.
- [41] Strandberg-Larsen K, Nielsen NR, Grønbaek M, Andersen PK, Olsen J, Andersen AMN. Binge drinking in pregnancy and risk of fetal death. *Obstet Gynecol* 2008;111(3):602–9. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181661431>.
- [42] Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG* 2007;114(3):243–52. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01163.x>.
- [43] Greenwood DC, Thatcher NJ, Ye J, Garrard L, Keogh G, King LG, et al. Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review

- and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29(10):725–34. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-014-9944-x>.
- [44] Davenport MH, Kathol AJ, Mottola MF, Skow RJ, Meah VL, Poitras VJ, et al. Prenatal exercise is not associated with fetal mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2019;53(2):108–15. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2018-099773>.
- [45] Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2011;34(1):223–9. <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1368>.
- [46] do Nascimento GR, Borges M do C, Figueiroa JN, Alves LV, Alves JG. Physical activity pattern in early pregnancy and gestational diabetes mellitus risk among low-income women: a prospective cross-sectional study. *SAGE Open Med* 2019;7. <http://dx.doi.org/10.1177/2050312119875922> [2050312119875922].
- [47] Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Camb Mass* 2014;25(3):331–43. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000000036>.
- [48] Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Tommaso M, Roman A, Berghella V. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(8):921–31. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13151>.
- [49] Khoram S, Loripoor M, Pirhadi M, Beigi M. The effect of walking on pregnancy blood pressure disorders in women susceptible to pregnancy hypertension: a randomized clinical trial. *J Educ Health Promot* 2019;8:95. http://dx.doi.org/10.4103/jehp.jehp_378_18.
- [50] Navas A, Carrascosa M del C, Artigues C, Ortas S, Portells E, Soler A, et al. Effectiveness of moderate-intensity aerobic water exercise during pregnancy on quality of life and postpartum depression: a multi-center, randomized controlled trial. *J Clin Med* 2021;10(11):2432. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10112432>.
- [51] Aune D, Schlesinger S, Henriksen T, Saugstad OD, Tonstad S. Physical activity and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BJOG* 2017;124(12):1816–26. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14672>.
- [52] Di Mascio D, Magro-Malosso ER, Saccone G, Marhefka GD, Berghella V. Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(5):561–71. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.06.01>.
- [53] Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(3):CD003581. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003581.pub3>.
- [54] Sentilhes L, Sénat MV, Ancel PY, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes) – Texte des recommandations (texte court). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016;45(10):1446–56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.011>.
- [55] Matenchuk B, Khurana R, Cai C, Boulé NG, Slater L, Davenport MH. Prenatal bed rest in developed and developing regions: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open* 2019;7(3):E435–45. <http://dx.doi.org/10.9778/cmajo.20190014>.
- [56] Promislow JHE, Hertz-Picciotto I, Schramm M, Watt-Morse M, Anderson JJB. Bed rest and other determinants of bone loss during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1077–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.058>.
- [57] Maloni JA, Park S, Anthony MK, Musil CM. Measurement of antepartum depressive symptoms during high-risk pregnancy. *Res Nurs Health* 2005;28(1):16–26. <http://dx.doi.org/10.1002/nur.20051>.
- [58] Kovacevich GJ, Gaich SA, Lavin JP, Hopkins MP, Crane SS, Stewart J, et al. The prevalence of thromboembolic events among women with extended bed rest prescribed as part of the treatment for premature labor or preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(5):1089–92. <http://dx.doi.org/10.1067/mob.2000.105405>.
- [59] Rossi A, Cornette J, Johnson MR, et al. Quantitative cardiovascular magnetic resonance in pregnant women: cross-sectional analysis of physiological parameters throughout pregnancy and the impact of the supine position. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13(1):31. <http://dx.doi.org/10.1186/1532-429X-13-31>.
- [60] Humphries A, Mirjalili SA, Tarr GP, Thompson JMD, Stone P. The effect of supine positioning on maternal hemodynamics during late pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32(23):3923–30. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2018.1478958>.
- [61] Jeffreys RM, Stepanchak W, Lopez B, Hardis J, Clapp JF. Uterine blood flow during supine rest and exercise after 28 weeks of gestation. *BJOG* 2006;113(11):1239–47. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01056.x>.
- [62] Khatib N, Weiner Z, Beloosesky R, Vitner D, Thaler I. The effect of maternal supine position on umbilical and cerebral blood flow indices. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;175:112–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jeogrb.2013.12.043>.
- [63] O'Brien LM, Warland J, Stacey T, Heazell AEP, Mitchell EA, Consortium the S. Maternal sleep practices and stillbirth: findings from an international case-control study. *Birth* 2019;46(2):344–54. <http://dx.doi.org/10.1111/birt.12416>.
- [64] Heazell A, Li M, Budd J, Thompson J, Stacey T, Cronin R, et al. Association between maternal sleep practices and late stillbirth – findings from a stillbirth case-control study. *BJOG* 2018;125(2):254–62. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14967>.
- [65] Cronin RS, Li M, Thompson JMD, Gordon A, Raynes-Greenow CH, Heazell AEP, et al. An individual participant data meta-analysis of maternal going-to-sleep position, interactions with fetal vulnerability, and the risk of late stillbirth. *Eclin Med* 2019;10:49–57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.03.014>.
- [66] McCauley KE, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(10):CD008666. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008666.pub3>.
- [67] Kirkwood BR, Hurt L, Amenga-Etego S, Tawiah C, Zandoh C, Danso S, et al. Effect of vitamin A supplementation in women of reproductive age on maternal survival in Ghana (ObaapaVitA): a cluster-randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375(9726):1640–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60311-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60311-X).
- [68] West KP, Christian P, Labrique AB, Rashid M, Shamim AA, Klemm RDW, et al. Effects of vitamin A or beta carotene supplementation on pregnancy-related mortality and infant mortality in rural Bangladesh: a cluster randomized trial. *JAMA* 2011;305(19):1986–95. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.656>.
- [69] Kumwenda N, Miotti PG, Taha TE, Broadhead R, Biggar RJ, Jackson JB, et al. Antenatal vitamin A supplementation increases birth weight and decreases anemia among infants born to human immunodeficiency virus-infected women in Malawi. *Clin Infect Dis* 2002;35(5):618–24. <http://dx.doi.org/10.1086/342297>.
- [70] Muslimatun S, Schmidt MK, Schultink W, West CE, Hautvast JA, Gross R, et al. Weekly supplementation with iron and vitamin A during pregnancy increases hemoglobin concentration but decreases serum ferritin concentration in Indonesian pregnant women. *J Nutr* 2001;131(1):85–90. <http://dx.doi.org/10.1093/jn/131.1.85>.
- [71] Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen U-SDT, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995;333(21):1369–73. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199511233332101>.
- [72] Vidal[®]. Complément alimentaire : vitamine A [en ligne]; 2014 [Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-a-retinol.html> (consulté le 24/06/2024)].
- [73] Kinsella M-LW, Omar S, Scherbinsky K, Vidler M, Magee LA, von Dadelszen P, et al. Effects of maternal nutritional supplements and dietary interventions on placental complications: an umbrella review, meta-analysis and evidence map. *Nutrients* 2021;13(2):472. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13020472>.
- [74] Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD004905. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004905.pub6>.
- [75] Smith ER, Shankar AH, Wu LS-F, Aboud S, Adu-Afarwah S, Ali H, et al. Modifiers of the effect of maternal multiple micronutrient supplementation on stillbirth, birth outcomes, and infant mortality: a meta-analysis of individual patient data from 17 randomised trials in low-income and middle-income countries. *Lancet Global Health* 2017;5(11):e1090–100. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30371-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30371-6).
- [76] Lassi ZS, Salam RA, Haider BA, Bhutta ZA. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013(3):CD006896. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006896.pub2>.
- [77] Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Garcia-Casal MN, Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(7):CD004736. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004736.pub5>.
- [78] Haute Autorité de santé. Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer [En ligne]. HAS; 2010 [Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet_de_grossesse_informations_messages_de_prevention_examens_a_proposer_-_argumentaire.pdf (consulté le 24/06/2024)].
- [79] Roth DE, Leung M, Mesfin E, Qamar H, Watterworth J, Papp E. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of 113 randomised trials. *BMJ* 2017;359:j5237. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j5237>.
- [80] Palacios C, Kostiuik LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7(7):CD008873. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4>.
- [81] Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, Ahmed T, Shanta SS, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth. *N Engl J Med* 2018;379(6):535–46. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800927>.
- [82] Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Supplémentation au cours de la grossesse, recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;26(Suppl. 3):623–9.
- [83] Rotchell YE, Cruickshank JK, Phillips Gay M, Griffiths J, Stewart A, Farrell B, et al. Barbados low dose aspirin study in pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(3):286–92. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10088.x>.
- [84] Mone F, Mulcahy C, McParland P, Breathnach F, Downey P, McCormack D, et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for pre-eclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 2018;8(7):e022056. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022056>.
- [85] Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the

- Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). *BJOG* 2003;110(5):475–84. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.02096.x>.
- [86] Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *N Engl J Med* 1993;329(17):1213–8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199310213291701>.
- [87] Haut H, Goldenberg RL, Parker CR, Philips JB, Copper RL, DuBard MB, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(4):1083–91. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90351-i](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(93)90351-i) [discussion 1091–3].
- [88] Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okita-wutshu J, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395(10220):285–93. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32973-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32973-3).
- [89] Hastie R, Tong S, Wikström A-K, Sandström A, Hesselman S, Bergman L. Aspirin use during pregnancy and the risk of bleeding complications: a Swedish population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224(1). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.023> [95.e1–95.e12].
- [90] Sentilhes L, Schmitz T, Arthuis C, Barjat T, Berveiller P, Camilleri C, et al. La pré-éclampsie : recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues obstétriciens français. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2024;52(1):3–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2023.10.002> [French].
- [91] Dawood FS, Kittikraisak W, Patel A, Rentz Hunt D, Suntarattiwong P, Wesley MG, et al. Incidence of influenza during pregnancy and association with pregnancy and perinatal outcomes in three middle-income countries: a multisite prospective longitudinal cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021;21(1):97–106. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30592-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30592-2).
- [92] Meijer WJ, van Noordwijk AGA, Bruinse HW, Wensing AMJ. Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(8):797–819. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12680>.
- [93] Omer SB, Clark DR, Madhi SA, Tapia MD, Nunes MC, Cutland CL, et al. Efficacy, duration of protection, birth outcomes, and infant growth associated with influenza vaccination in pregnancy: a pooled analysis of three randomized controlled trials. *Lancet Respir Med* 2020;8(6):597–608. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30479-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30479-5).
- [94] Bratton KN, Wardle MT, Orenstein WA, Omer SB. Maternal influenza immunization and birth outcomes of stillbirth and spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;60(5):e11–9. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciu915>.
- [95] Jeong S, Jang EJ, Jo J, Jang S. Effects of maternal influenza vaccination on adverse birth outcomes: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(8):e0220910. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0220910>.
- [96] Giles ML, Krishnaswamy S, Macartney K, Cheng A. The safety of inactivated influenza vaccines in pregnancy for birth outcomes: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15(3):687–99. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1540807>.
- [97] Getahun D, Fassett MJ, Peltier MR, Takhar HS, Shaw SF, Im TM, et al. Association between seasonal influenza vaccination with pre- and postnatal outcomes. *Vaccine* 2019;37(13):1785–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.02.019>.
- [98] Regan AK, Moore HC, de Klerk N, Omer SB, Shellam G, Mak DB, et al. Seasonal trivalent influenza vaccination during pregnancy and the incidence of stillbirth: population-based retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2016;62(10):1221–7. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw082>.
- [99] Centre de référence sur les agents tératogènes. Vaccin contre la grippe – Grossesse et allaitement. Mise à jour le 13 janvier 2023. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=915.
- [100] Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses). [En ligne]; 2012 [Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=260> (consulté le 24/06/2024)].
- [101] Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;377:o1205. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.o1205>.
- [102] Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 infection: the INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatr* 2021;175(8):817–26. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050>.
- [103] Badell ML, Dude CM, Rasmussen SA, Jamieson DJ. COVID-19 vaccination in pregnancy. *BMJ* 2022;378:e069741. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-069741>.
- [104] Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun* 2022;13(1):2414. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-022-30052-w>.
- [105] Ellington S, Jatlaoui TC. COVID-19 vaccination is effective at preventing severe illness and complications during pregnancy. *Lancet* 2023;401(10375):412–3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02613-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02613-7).
- [106] Smith ER, Oakley E, Grandner GW, Ferguson K, Farooq F, Afshar Y, et al. Adverse maternal, fetal, and newborn outcomes among pregnant women with SARS-CoV-2 infection: an individual participant data meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2023;8(1):e009495. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2022-009495>.
- [107] Hui L, Marzan MB, Rolnik DL, Potenza S, Pritchard N, Said JM, et al. Reductions in stillbirths and preterm birth in COVID-19-vaccinated women: a multi-center cohort study of vaccination uptake and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228(5). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.040> [585.e1–585.e16].
- [108] Fell DB, Dimanlig-Cruz S, Regan AK, Häberg SE, Gravel CA, Oakley L, et al. Risk of preterm birth, small for gestational age at birth, and stillbirth after COVID-19 vaccination during pregnancy: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2022;378:e071416. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2022-071416>.
- [109] Magnus MC, Örtqvist AK, Dahlqvist E, Ljung R, Skår F, Oakley L, et al. Association of SARS-CoV-2 vaccination during pregnancy with pregnancy outcomes. *JAMA* 2022;327(15):1469–77. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.3271>.
- [110] Halasa NB, Olson SM, Staat MA, Newhams MM, Price AM, Pannaraj PS, et al. Maternal vaccination and risk of hospitalization for COVID-19 among infants. *N Engl J Med* 2022;387(2):109–19. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2204399>.
- [111] CNGOF. Retard de croissance intra-utérin. Recommandations pour la pratique clinique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013;42(8):868–1025.
- [112] Frøen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83(9):801–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00602.x>.
- [113] Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005;331(7525):1113–7. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38629.587639.7C>.
- [114] Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):300–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.022>.
- [115] Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56(2):298–312. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.22134>.
- [116] DFS Group. A randomised controlled trial of Doppler ultrasound velocimetry of the umbilical artery in low risk pregnancies. *Doppler French Study Group. Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(4):419–24. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11492.x>.
- [117] Whittle MJ, Hanretty KP, Primrose MH, Neilson JP. Screening for the compromised fetus: a randomized trial of umbilical artery velocimetry in unselected pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(2):555–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(94\)70226-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(94)70226-8).
- [118] Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(4):CD001450. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001450.pub4>.
- [119] Hammad IA, Blue NR, Allshouse AA, Silver RM, Gibbins KJ, Page JM, et al. Umbilical cord abnormalities and stillbirth. *Obstet Gynecol* 2020;135(3):644–52. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003676>.
- [120] Carey JC, Rayburn WF. Nuchal cord encirclements and risk of stillbirth. *Int J Gynecol Obstet* 2000;69(2):173–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292\(99\)00219-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(99)00219-2).
- [121] Larson JD, Rayburn WF, Crosby S, Thurnau GR. Multiple nuchal cord entanglements and intrapartum complications. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(4):1228–31. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(95\)91359-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(95)91359-9).
- [122] Peesay M. Nuchal cord and its implications. *Matern Health Neonatol Perinatol* 2017;3(1):28. <http://dx.doi.org/10.1186/s40748-017-0068-7>.
- [123] Hayes DJL, Warland J, Parast MM, Bendon RW, Hasegawa J, Banks J, et al. Umbilical cord characteristics and their association with adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(9):e0239630. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0239630>.
- [124] Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandraran E, FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiocography. *Int J Gynecol Obstet* 2015;131(1):13–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.020>.
- [125] Haute Autorité de santé. Accouchement normal : accompagnement de la physiologie et interventions médicales. [En ligne]. HAS; 2018 [Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2820336/fr/accouchement-normal-accompagnement-de-la-physiologie-et-interventions-medicales (consulté le 24/06/2024)].
- [126] Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiocography for fetal assessment (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015(9):CD007863. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007863.pub4>.
- [127] Mandujano A, Waters TP, Myers SA. The risk of fetal death: current concepts of best gestational age for delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(3):207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.005> [e1–8].
- [128] Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Caughey AB. Risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age. *Obstet Gynecol* 2012;120(1):76–82. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825bd286>.
- [129] Po' C, Oliver EA, Reddy UM, Silver RM, Berghella V. The impact of induction of labor at 39 weeks in low-risk women on the incidence of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(1):88–90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.032>.
- [130] Haavaldsen C, Morken N-H, Saugstad OD, Eskild A. Is the increasing prevalence of labor induction accompanied by changes in pregnancy outcomes?

- An observational study of all singleton births at gestational weeks 37–42 in Norway during 1999–2019. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2023;102(2):158–73. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.14489>.
- [131] Grobman WA, Rice MM, Reddy UM, Tita ATN, Silver RM, Mallett G, et al. Labor induction versus expectant management in low-risk nulliparous women. *N Engl J Med* 2018;379(6):513–23. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1800566>.
- [132] Gilroy LC, Al-Kouatly HB, Minkoff HL, McLaren RA. Changes in obstetrical practices and pregnancy outcomes following the ARRIVE trial. *Am J Obstet Gynecol* 2022;226(5). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.02.003> [716.e1–716.e12].
- [133] Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal and obstetric complications of pregnancy are associated with increasing gestational age at term. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2):155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2006.08.040> [e1–6].
- [134] Tita ATN, Lai Y, Bloom SL, Spong CY, Varner MW, Ramin SM, et al. Timing of delivery and pregnancy outcomes among laboring nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):239. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.12.006> [e1–8].
- [135] Cheng YW, Nicholson JM, Nakagawa S, Bruckner TA, Washington AE, Caughey AB. Perinatal outcomes in low-risk term pregnancies: do they differ by week of gestation? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(4):370. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.008> [e1–7].
- [136] Chen H-Y, Grobman WA, Blackwell SC, Chauhan SP. Neonatal and maternal adverse outcomes among low-risk parous women at 39–41 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2019;134(2):288–94. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003372>.
- [137] Saccone G, Della Corte L, Maruotti GM, Quist-Nelson J, Raffone A, De Vivo V, et al. Induction of labor at full-term in pregnant women with uncomplicated singleton pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98(8):958–66. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13561>.
- [138] Liston RM, Bloom K, Zimmer P. The psychological effects of counting fetal movements. *Birth* 1994;21(3):135–40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-536x.1994.tb00512.x>.
- [139] Neldam S. Fetal movements as an indicator of fetal well-being. *Lancet* 1980;1(8180):1222–4. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)91681-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(80)91681-5).
- [140] Grant A, Elbourne D, Valentin L, Alexander S. Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 1989;2(8659):345–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90535-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90535-7).
- [141] Flenady V, Gardener G, Ellwood D, Coory M, Weller M, Warrilow KA, et al. My Baby's Movements: a stepped-wedge cluster-randomised controlled trial of a fetal movement awareness intervention to reduce stillbirths. *BJOG* 2022;129(1):29–41. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16944>.
- [142] Akselsson A, Lindgren H, Georgsson S, Pettersson K, Steineck G, Skokic V, et al. Mindfulness to increase women's awareness of fetal movements and pregnancy outcomes: a cluster-randomised controlled trial including 39,865 women. *BJOG* 2020;127(7):829–37. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16104>.
- [143] Hayes DJL, Dumville JC, Walsh T, Higgins LE, Fisher M, Akselsson A, et al. Effect of encouraging awareness of reduced fetal movement and subsequent clinical management on pregnancy outcome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2023;5(3):100821. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100821>.
- [144] Norman JE, Heazell AEP, Rodriguez A, Weir CJ, Stock SJE, Calderwood CJ, et al. Awareness of fetal movements and care package to reduce fetal mortality (AFFIRM): a stepped wedge, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;392(10158):1629–38. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31543-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31543-5).
- [145] Frøen JF, Tveit JVH, Saastad E, Børdahl PE, Stray-Pedersen B, Heazell AEP, et al. Management of decreased fetal movements. *Semin Perinatol* 2008;32(4):307–11. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2008.04.015>.
- [146] Tveit JVH, Saastad E, Stray-Pedersen B, Børdahl PE, Flenady V, Fretts R, et al. Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines – a clinical quality improvement. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:32. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-9-32>.
- [147] Turner JM, Cincotta R, Chua J, Gardener G, Petersen S, Thomas J, et al. Decreased fetal movements—the utility of ultrasound to identify infants at risk and prevent stillbirth is poor. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2023;5(2):100782. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.100782>.
- [148] Holm Tveit JV, Saastad E, Stray-Pedersen B, Børdahl PE, Frøen JF. Maternal characteristics and pregnancy outcomes in women presenting with decreased fetal movements in late pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88(12):1345–51. <http://dx.doi.org/10.3109/00016340903348375>.
- [149] Frøen JF, Heazell AEP, Tveit JVH, Saastad E, Fretts RC, Flenady V. Fetal movement assessment. *Semin Perinatol* 2008;32(4):243–6. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2008.04.004>.
- [150] Turner JM, Flenady V, Ellwood D, Coory M, Kumar S. Evaluation of pregnancy outcomes among women with decreased fetal movements. *JAMA Netw Open* 2021;4(4):e215071. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.5071>.
- [151] Levy M, Kovo M, Barda G, Gluck O, Koren L, Bar J, et al. Reduced fetal movements at term, low-risk pregnancies: is it associated with adverse pregnancy outcomes? Ten years of experience from a single tertiary center. *Arch Gynecol Obstet* 2020;301(4):987–93. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-020-05516-3>.
- [152] Jia YJ, Ghi T, Pereira S, Gracia Perez-Bonfils A, Chandharan E. Pathophysiological interpretation of fetal heart rate tracings in clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228(6):622–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.023>.
- [153] Hofmeyr GJ, Novikova N. Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4(4):CD009148. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009148.pub2>.
- [154] Heazell AEP, Bernatavicius G, Roberts SA, Garrod A, Whitworth MK, Johnstone ED, et al. A randomized controlled trial comparing standard or intensive management of reduced fetal movements after 36 weeks gestation – a feasibility study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:95. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-13-95>.
- [155] Awad NA, Jordan T, Mundle R, Farine D. Management and outcome of reduced fetal movements – is ultrasound necessary? *J Obstet Gynaecol Can* 2018;40(4):454–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2017.08.007>.
- [156] Beneventi F, Cavagnoli C, Locatelli E, Bariselli S, Simonetta M, Viarengo G, et al. Mild-to-moderate foeto-maternal haemorrhage in the third trimester and at term of pregnancy: quantitative determination and clinical-diagnostic evaluation. *Blood Transfus* 2018;16(3):302–6. <http://dx.doi.org/10.2450/2017.0316-16>.
- [157] Bellussi F, Perolo A, Ghi T, Youssef A, Pilu G, Simonazzi G. Diagnosis of severe fetomaternal hemorrhage with fetal cerebral Doppler: case series and systematic review. *Fetal Diagn Ther* 2017;41(1):1–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000446109>.
- [158] Romero R, Copel JA, Hobbins JC. Intrauterine fetal demise and hemostatic failure: the fetal death syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1985;28(1):24–31. <http://dx.doi.org/10.1097/00003081-198528010-00004>.
- [159] Duchinski T, Pisarek-Miedzinska D, Szczepanski M. Hemostatic variables in patients with intrauterine fetal death. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;42(1):3–7. [http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(93\)90437-2](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(93)90437-2).
- [160] Maslow AD, Breen TW, Sarna MC, Soni AK, Watkins J, Oriol NE. Prevalence of coagulation abnormalities associated with intrauterine fetal death. *Can J Anaesth* 1996;43(12):1237–43. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03013432>.
- [161] Erez O, Gotsch F, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Kusanov JP, Kim CJ, et al. Evidence of maternal platelet activation, excessive thrombin generation, and high amniotic fluid tissue factor immunoreactivity and functional activity in patients with fetal death. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22(8):672–87. <http://dx.doi.org/10.1080/14767050902853117>.
- [162] Muin DA, Haslacher H, Koller V, Kiss H, Scharrer A, Farr A. Impact of fetal maceration grade on risk of maternal disseminated intravascular coagulation after intrauterine fetal death – A retrospective cohort study. *Sci Rep* 2018;8(1):12742. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-30687-0>.
- [163] Rattray DD, O'Connell CM, Baskett TF. Acute disseminated intravascular coagulation in obstetrics: a tertiary center population review (1980 to 2009). *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(4):341–7. [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)35214-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)35214-8).
- [164] Page JM, Christiansen-Lindquist L, Thorsten V, et al. Diagnostic tests for evaluation of stillbirth: results from the Stillbirth Collaborative Research Network. *Obstet Gynecol* 2017;129(4):699–706. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001937>.
- [165] Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. *JAMA* 2011;306(22):2459–68. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.1823>.
- [166] Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJHM, Timmer A, Veeger NJ, Ravisé JM, et al. Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol* 2008;111(4):865–74. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31816a4ee3>.
- [167] Sahlin E, Gustavsson P, Liedén A, Papadogiannakis N, Bjäreborn L, Pettersson K, et al. Molecular and cytogenetic analysis in stillbirth: results from 481 consecutive cases. *Fetal Diagn Ther* 2014;36(4):326–32. <http://dx.doi.org/10.1159/000361017>.
- [168] Rosenfeld JA, Tucker ME, Escobar LF, Neill NJ, Torchia BS, McDaniel LD, et al. Diagnostic utility of microarray testing in pregnancy loss. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(4):478–86. <http://dx.doi.org/10.1002/ug.14866>.
- [169] Wou K, Hyun Y, Chitayat D, Vlasschaert M, Chong K, Wasim S, et al. Analysis of tissue from products of conception and perinatal losses using QF-PCR and microarray: a three-year retrospective study resulting in an efficient protocol. *Eur J Med Genet* 2016;59(8):417–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lejmg.2016.05.011>.
- [170] Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012;367(23):2175–84. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203382>.
- [171] Reddy UM, Page GP, Saade GR, Silver RM, Thorsten VR, Parker CB, et al. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *N Engl J Med* 2012;367(23):2185–93. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1201569>.
- [172] Marquès B, Benitez L, Peguero A, Madrigal I, Gómez O, Figueras F, et al. Cytogenetic investigation in 136 consecutive stillbirths: does the tissue type affect the success rate of chromosomal microarray analysis and karyotype? *Fetal Diagn Ther* 2020;47(4):315–20.
- [173] Kooper AJ, Faas BH, Feenstra I, de Leeuw N, Smeets DF. Best diagnostic approach for the genetic evaluation of fetuses after intrauterine death in first, second or third trimester: QF-PCR, karyotyping and/or genome wide

- SNP array analysis. *Mol Cytogenet* 2014;7(1):6. <http://dx.doi.org/10.1186/1755-8166-7-6>.
- [174] Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thromb Res* 2003;109(2–3):73–81. [http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848\(03\)00095-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848(03)00095-1).
- [175] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 197: inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132(1):e18–34. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000002703>.
- [176] Silver RM, Saade GR, Thorsten V, Parker CB, Reddy UM, Drews-Botsch C, et al. Factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase mutations and stillbirth: the Stillbirth Collaborative Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(4). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.026> [468.e1–468.e17].
- [177] Rodger MA, Betancourt MT, Clark P, Lindqvist PG, Dizon-Townson D, Said J, et al. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010;7(6):e1000292. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000292>.
- [178] Liu X, Chen Y, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2021;36(5):1213–29. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deab010>.
- [179] Skeith L, Carrier M, Kaaja R, Martinelli I, Petroff D, Schleußner E, et al. A meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent pregnancy loss in women with inherited thrombophilia. *Blood* 2016;127(13):1650–5. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-12-626739>.
- [180] Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN, et al. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, 119 randomised controlled trial. *Lancet* 2023;402(10395):54–61. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00693-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00693-1).
- [181] Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1011–8. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204838>.
- [182] Belhocine M, Coutte L, Martin Silva N, Morel N, Guettrot-Imbert G, Paule R, et al. Intrauterine fetal deaths related to antiphospholipid syndrome: a descriptive study of 65 women. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):249. <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1745-2>.
- [183] Genest DR, Williams MA, Greene MF. Estimating the time of death in stillborn fetuses: I. Histologic evaluation of fetal organs; an autopsy study of 150 stillborns. *Obstet Gynecol* 1992;80(4):575–84.
- [184] Guihard-Costa AM, Menez F, Delezoide AL. Standards for dysmorphological diagnosis in human fetuses. *Pediatr Dev Pathol* 2003;6(5):427–34. <http://dx.doi.org/10.1007/s10024-003-1004-6>.
- [185] Wright C, Lee REJ. Investigating perinatal death: a review of the options when autopsy consent is refused. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(4):F285–8. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.022483>.
- [186] Paternoster M, Perrino M, Travaglino A, Raffone A, Saccone G, Zullo F, et al. Parameters for estimating the time of death at perinatal autopsy of stillborn fetuses: a systematic review. *Int J Legal Med* 2019;133(2):483–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00414-019>.
- [187] Société française de fœtopathologie. Livre blanc de la fœtopathologie. Rennes: SoFoet; 2017.
- [188] Jones F, Thibon P, Jeanne-Pasquier C, Mandon M, Molin A, Guillois B, et al. Changes in fetal autopsy patterns over a 10-year period. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101(5):F481–2. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2015-310332>.
- [189] Gordijn SJ, Erwich JJHM, Khong TY. Value of the perinatal autopsy: critique. *Pediatr Dev Pathol* 2002;5(5):480–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s10024-002-0008-y>.
- [190] Korteweg FJ, Erwich JJHM, Timmer A, van der Meer J, Ravisé JM, Veeger NJGM, et al. Evaluation of 1025 fetal deaths: proposed diagnostic workup. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(1). <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.026> [53.e1–53.e12].
- [191] Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Erwich JJHM, Bergman KA, Bouman K, et al. The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. *BJOG* 2006;113(4):393–401. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00881.x>.
- [192] Dudley DJ, Goldenberg R, Conway D, Silver RM, Saade GR, Varner MW, et al. A new system for determining the causes of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1):254–60. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e7d975>.
- [193] Peyronnet V, Anselem O, Loeuillet L, Roux N, Tsatsaris V. Diagnostic value of fetal autopsy after early termination of pregnancy for fetal anomalies. *PLoS One* 2022;17(10):e0275674. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0275674>.
- [194] Siassakos D, Jackson S, Gleeson K, Chebsey C, Ellis A, Storey C, et al. All bereaved parents are entitled to good care after stillbirth: a mixed-methods multicentre study (INSIGHT). *BJOG* 2018;125(2):160–70. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14765>.
- [195] Lewis C, Hill M, Arthurs OJ, Hutchinson C, Chitty LS, Sebire NJ. Factors affecting uptake of postmortem examination in the prenatal, perinatal and paediatric setting. *BJOG* 2018;125(2):172–81. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14600>.
- [196] Cacciatore J. Stillbirth: patient-centered psychosocial care. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53(3):691–9. <http://dx.doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181eba1c6>.
- [197] Schirmann A, Boyle FM, Horey D, Siassakos D, Ellwood D, Rowlands I, et al. Understanding mothers' decision-making needs for autopsy consent after stillbirth: Framework analysis of a large survey. *Birth* 2018;45(3):255–62. <http://dx.doi.org/10.1111/birt.12344>.
- [198] Lewis C, Riddington M, Hill M, Bevan C, Fisher J, Lyas L, et al. 'The communication and support from the health professional is incredibly important': a qualitative study exploring the processes and practices that support parental decision-making about postmortem examination. *Prenat Diagn* 2019;39(13):1242–53. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.5575>.
- [199] Henderson J, Redshaw M. Parents' experience of perinatal post-mortem following stillbirth: a mixed methods study. *PLoS One* 2017;12(6):e0178475. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0178475>.
- [200] Ptacek I, Sebire NJ, Man JA, Brownbill P, Heazell AEP. Systematic review of placental pathology reported in association with stillbirth. *Placenta* 2014;35(8):552–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.05.011>.
- [201] Pathak S, Lees CC, Hackett G, Jessop F, Sebire NJ. Frequency and clinical significance of placental histological lesions in an unselected population at or near term. *Virchows Arch* 2011;459(6):565–72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-011-1157-z>.
- [202] Redline RW, Roberts DJ, Parast MM, Ernst LM, Morgan TK, Greene MF, et al. Placental pathology is necessary to understand common pregnancy complications and achieve an improved taxonomy of obstetrical disease. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228(2):187–202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2022.08.010>.
- [203] Christians JK, Huicochea Munoz MF. Pregnancy complications recur independently of maternal vascular malperfusion lesions. *PLoS One* 2020;15(2):e0228664. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0228664>.
- [204] American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine, Metz TD, Berry RS, Fretts RC, Reddy UM, et al. Obstetric Care Consensus #10: management of stillbirth: (Replaces Practice Bulletin Number 102, March 2009). *Am J Obstet Gynecol* 2020;222(3):B2–0. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.017.E>.
- [205] Paciencia M, Dolley P, Jeanne-Pasquier C, Jacob B, Sadfi A, Leseigneur P, et al. Dysfonction placentaire aiguë par retard de maturation villositaire et décès fœtal tardif. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(6):602–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgynv.2008.05.007>.
- [206] Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler MA, et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(7):698–713. <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>.
- [207] Fitzgerald B. Histopathological examination of the placenta in twin pregnancies. *APMIS* 2018;126(7):626–37. <http://dx.doi.org/10.1111/apm.12829>.
- [208] Lewi L, Deprest J, Hecher K. The vascular anastomoses in monochorionic twin pregnancies and their clinical consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(1):19–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.09.025>.
- [209] Atallah A, Bolze PA, Buenerd A, Marino S, Massardier J, Gaucherand P, et al. Injection des anastomoses vasculaires pour la compréhension des complications propres aux grossesses monochoriales Macroscopic description of placental vascular anastomoses after dye injection for the comprehension of monochorionic pregnancy complications. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2017;45(5):269–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2017.03.002>.
- [210] Thayyil S, Sebire NJ, Chitty LS, Wade A, Chong WK, Olsen O, et al. Post-mortem MRI versus conventional autopsy in fetuses and children: a prospective validation study. *Lancet* 2013;382(9888):223–33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60134-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60134-8).
- [211] Shelmerdine SC, Arthurs OJ. Post-mortem perinatal imaging: what is the evidence? *Br J Radiol* 2023;96(1147):20211078. <http://dx.doi.org/10.1259/bjr.20211078>.
- [212] Kang X, Carlin A, Cannie MM, Sanchez TC, Jani JC. Fetal postmortem imaging: an overview of current techniques and future perspectives. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223(4):493–515. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.034>.
- [213] Thayyil S, Chandrasekaran M, Chitty LS, Wade A, Skordis-Worrall J, Bennett-Britton I, et al. Diagnostic accuracy of post-mortem magnetic resonance imaging in fetuses, children and adults: a systematic review. *Eur J Radiol* 2010;75(1):e142–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.10.007>.
- [214] O'Keefe H, Shenfine R, Brown M, Beyer F, Rankin J. Are non-invasive or minimally invasive autopsy techniques for detecting cause of death in prenatals, neonates and infants accurate? A systematic review of diagnostic test accuracy. *BMJ Open* 2023;13(1):e064774. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-064774>.
- [215] O'Leary BD, Walsh CA, Fitzgerald JM, Downey P, McAuliffe FM. The contribution of massive fetomaternal hemorrhage to antepartum stillbirth: a 25-year cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94(12):1354–8. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.12762>.
- [216] Laube DW, Schaubberger CW. Fetomaternal bleeding as a cause for 'unexplained' fetal death. *Obstet Gynecol* 1982;60(5):649–51.
- [217] de Almeida V, Bowman JM. Massive fetomaternal hemorrhage: Manitoba experience. *Obstet Gynecol* 1994;83(3):323–8.
- [218] Rubod C, Deruelle P, Le Goueff F, Tunes V, Fournier M, Subtil D. Long-term prognosis for infants after massive fetomaternal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2007;110(2 Pt 1):256–60. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000271212.66040.70>.

- [219] Griffiths PD, Baboonian C. A prospective study of primary cytomegalovirus infection during pregnancy: final report. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91(4):307–15. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1984.tb05915.x>.
- [220] Iwasenko JM, Howard J, Arbuckle S, Graf N, Hall B, Craig ME, et al. Human cytomegalovirus infection is detected frequently in stillbirths and is associated with fetal thrombotic vasculopathy. *J Infect Dis* 2011;203(11):1526–33. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir121>.
- [221] Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Spontaneous abortion, stillbirth and hyperthyroidism: a danish population-based study. *Eur Thyroid J* 2014;3(3):164–72. <http://dx.doi.org/10.1159/000365101>.
- [222] Pattinson RC, Say L, Makin JD, Bastos MH. Critical incident audit and feedback to improve perinatal and maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2005(4):CD002961. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002961>.
- [223] Flenady V, Wojcieszek AM, Middleton P, Ellwood D, Erwich JJ, Coory M, et al. Stillbirths: recall to action in high-income countries. *Lancet* 2016;387(10019):691–702. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01020-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01020-X).
- [224] Gordijn SJ, Korteweg FJ, Erwich JJHM, Holm JP, van Diem MT, Bergman KA, et al. A multilayered approach for the analysis of perinatal mortality using different classification systems. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144(2):99–104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.01.012>.
- [225] Aminu M, Bar-Zeev S, van den Broek N. Cause of and factors associated with stillbirth: a systematic review of classification systems. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(5):519–28. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13126>.
- [226] Flenady V, Frøen JF, Pinar H, Torabi R, Saastad E, Guyon G, et al. An evaluation of classification systems for stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:24. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-9-24>.
- [227] Measey M, Charles A, D'Espaignet ET, Harrison C, DeKlerk N, Douglass C. Aetiology of stillbirth: unexplained is not unexplained. *Aust N Z J Public Health* 2007;31(5):444–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1753-6405.2007.00116.x>.
- [228] Flenady V, King J, Charles A, Gardener G, Ellwood D, Day K, et al. The PSANZ clinical practice guideline for perinatal mortality. Perinatal Society of Australia and New Zealand (PSANZ) Perinatal Mortality Group. Version 2.2. 2009 [En ligne]. PSANZ; 2009 [Disponible sur : <https://sanda.psanz.com.au/assets/Uploads/Full-Version-PSANZ-Guidelines-2012.pdf> (consulté le 24/06/2024)].
- [229] Prüst ZD, Kodan LR, van den T, Bloemenkamp KW, Rijken MJ, Verschueren KJ. The global use of the International Classification of Diseases to Perinatal Mortality (ICD-PM): a systematic review. *J Glob Health* 2022;12:04069. <http://dx.doi.org/10.7189/jogh.12.04069> [<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549752>].
- [230] Frøen JF, Pinar H, Flenady V, Bahrin S, Charles A, Chauke L, et al. Causes of death and associated conditions (CODAC) – a utilitarian approach to the classification of perinatal deaths. *BMC Pregnancy Childbirth* 2009;9:22. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-9-22>.
- [231] Allanson E, Tunçalp O, Gardosi J, Pattinson R, Vogel J, Erwich J, et al. Giving a voice to millions: developing the WHO application of ICD-10 to deaths during the perinatal period: ICD-PM. *BJOG* 2016;123(12):1896–9. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14243>.
- [232] Fabrizio D, Fabio F, Francesca M, Gaia P. A comparison of three classification systems for stillbirth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(19):3722–8. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2020.1839749>.
- [233] Lupariello F, Vella GD, Botta G. Stillbirth diagnosis and classification: comparison of ReCoDe and ICD-PM systems. *J Perinatal Med* 2022;50(6):713–21. <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2022-0014>.
- [234] The Centre of Research Excellence in Stillbirth [Internet]. [cited 2023 Jan 29]. Clinical Practice Guidelines, Position Statements and Care Pathways. [Available from: <https://stillbirthcare.org.au/researchers-clinicians/download-resources/clinical-practice-guidelines-and-position-statements/> (consulté le 24/06/2024)].
- [235] Brodlië M, Laing IA, Keeling JW, McKenzie KJ. Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. *BMJ* 2002;324(7340):761–3. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.324.7340.761>.
- [236] Po' G, Monari F, Zanni F, Grandi G, Lupi C, Facchinetti F, et al. A regional audit system for stillbirth: a way to better understand the phenomenon. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19(1):276. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-019-2432-2>.
- [237] Eskes M, Waelpert AJM, Erwich JJHM, Brouwers HAA, Ravelli ACJ, Achterberg PW, et al. Term perinatal mortality audit in the Netherlands 2010–2012: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4(10):e005652. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005652>.
- [238] Willcox ML, Price J, Scott S, Nicholson BD, Stuart B, Roberts NW, et al. Death audits and reviews for reducing maternal, perinatal and child mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):CD012982. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012982.pub2>.
- [239] Silver RM. Fetal death. *Obstet Gynecol* 2007;109(1):153–67. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000248537.89739.96>.
- [240] Tsakiridis I, Giouleka S, Mamiopoulos A, Athanasidis A, Dagklis T. Investigation and management of stillbirth: a descriptive review of major guidelines. *J Perinatal Med* 2022;50(6):796–813. <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2021-0403>.
- [241] The Centre of Research Excellence in Stillbirth [Internet]. Clinical practice guideline for care around stillbirth and neonatal death (full report); 2021 [cited 2022 Nov 24. Available from: <https://stillbirthcare.org.au/resources/care-around-stillbirth-and-neonatal-death/> (consulté le 24/06/2024)].
- [242] Bryant AG, Grimes DA, Garrett JM, Stuart GS. Second-trimester abortion for fetal anomalies or fetal death: labor induction compared with dilation and evacuation. *Obstet Gynecol* 2011;117(4):788–92. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820c3d26>.
- [243] Edlow AG, Hou MY, Maurer R, Benson C, Delli-Bovi L, Goldberg AB. Uterine evacuation for second-trimester fetal death and maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 2011;117(2 Pt 1):307–16. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182051519>.
- [244] Boyle FM, Horey D, Middleton PF, Flenady V. Clinical practice guidelines for perinatal bereavement care – An overview. *Women Birth* 2020;33(2):107–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.wombi.2019.01.008>.
- [245] Heazell AEP. Managing stillbirth: taking care to investigate the cause and provide care for bereaved families. *J Perinat Med* 2022;50(6):642–4. <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2022-0271>.
- [246] Wagaarachchi PT, Ashok PW, Narvekar NN, Smith NC, Templeton A. Medical management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol. *BJOG* 2002;109(4):443–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01238.x>.
- [247] Dodd JM, Crowther CA. Misoprostol for induction of labour to terminate pregnancy in the second or third trimester for women with a fetal anomaly or after intrauterine fetal death. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010(4):CD004901. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004901.pub2>.
- [248] Sentilhes L, Vayssière C, Beucher G, Deneux-Tharaux C, Deruelle P, Die-munsch P, et al. Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(1):25–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.015>.
- [249] Boyle A, Preslar JP, Hogue CJR, Silver RM, Reddy UM, Goldenberg RL, et al. Route of delivery in women with stillbirth: results from the Stillbirth Collaborative Research Network. *Obstet Gynecol* 2017;129(4):693–8. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001935>.
- [250] Küçüköz Gülec U, Urunsak IF, Eser E, Guzel AB, Ozgunen FT, Evruke IC, et al. Misoprostol for midtrimester termination of pregnancy in women with 1 or more prior cesarean deliveries. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;120(1):85–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.08.013>.
- [251] Landon MB, Spong CY, Thom E, Hauth JC, Bloom SL, Varner MW, et al. Risk of uterine rupture with a trial of labor in women with multiple and single prior cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108(1):12–20. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000224694.32531.f3>.
- [252] Macones GA, Cahill A, Pare E, Stamilio DM, Ratcliffe S, Stevens E, et al. Obstetric outcomes in women with two prior cesarean deliveries: is vaginal birth after cesarean delivery a viable option? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):1223–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.082>.
- [253] Jain JK, Mishell DR. A comparison of misoprostol with and without laminaria for induction of second-trimester abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(1):173–7. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(96\)70270-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70270-3).
- [254] Anselem O, Jouannic JM, Winer N, Bouchghoul H, Vivanti AJ, Quibel T, et al. Cervical dilators used concurrently with misoprostol to shorten labor in second-trimester termination of pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2022;140(3):453–60. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000004887>.
- [255] Thong KJ, Baird DT. A study of gemeprost alone, dilapan or mifepristone in combination with gemeprost for the termination of second trimester pregnancy. *Contraception* 1992;46(1):11–7. [http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824\(92\)90127-f](http://dx.doi.org/10.1016/0010-7824(92)90127-f).
- [256] Karim SM, Ratnam SS, Lim AL, Yeo KC, Choo HT. Termination of second trimester pregnancy with laminaria and intramuscular 16 phenoxy-omega-17, 18, 19, 20 tetranor PGE2 methylsulfonylamide (sulprostone) – A randomised study. *Prostaglandins* 1982;23(2):257–63. [http://dx.doi.org/10.1016/0090-6980\(82\)90053-3](http://dx.doi.org/10.1016/0090-6980(82)90053-3).
- [257] Atlas RO, Lemus J, Reed J, Atkins D, Alger LS. Second trimester abortion using prostaglandin E2 suppositories with or without intracervical Laminaria japonica: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1998;92(3):398–402. [http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(98\)00194-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(98)00194-x).
- [258] Mazouni C, Vejux N, Menard JP, Bruno A, Boubil L, d'Ercole C, et al. Cervical preparation with laminaria tents improves induction-to-delivery interval in second- and third-trimester medical termination of pregnancy. *Contraception* 2009;80(1):101–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2009.01.013>.
- [259] Bertholdt C, David MG, Gabriel P, Morel O, Perdriolle-Galet E. Effect of the addition of osmotic dilators to medical induction of labor abortion: a before-and-after study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;244:185–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.013>.
- [260] Vincienne M, Anselem O, Cordier AG, Le Ray C, Tsatsaris V, Benachi A, et al. Comparison of the induction-to-delivery interval in terminations of pregnancy with or without Dilapan-S®. *Fetal Diagn Ther* 2018;43(1):61–7. <http://dx.doi.org/10.1159/000458410>.
- [261] Krammer J, Williams MC, Sawai SK, O'Brien WF. Pre-induction cervical ripening: a randomized comparison of two methods. *Obstet Gynecol* 1995;85(4):614–8. [http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844\(95\)00013-H](http://dx.doi.org/10.1016/0029-7844(95)00013-H).
- [262] Newmann SJ, Sokoloff A, Tharyil M, Illangasekare T, Steinauer JE, Drey EA. Same-day synthetic osmotic dilators compared with overnight laminaria before abortion at 14–18 weeks of gestation: a randomized controlled trial.

- Obstet Gynecol 2014;123(2 Pt 1):271–8. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000080>.
- [263] Borgatta L, Chen AY, Vragovic O, Stubblefield PG, Magloire CA. A randomized clinical trial of the addition of laminaria to misoprostol and hypertonic saline for second-trimester induction abortion. *Contraception* 2005;72(5):358–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2005.04.016>.
- [264] Perrotte F, Mirlesse V, De Vigan C, Kieffer F, Meunier E, Daffos F. Interruption médicale de grossesse pour anomalie fœtale. Le point de vue des patientes. *Medical termination of pregnancy for fetal anomaly: the patient's point of view*. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2000;29(2):185–91.
- [265] Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K, Marions L, Swahn M. Pregnancy termination. *Steroids* 2000;65(10–11):801–5. [http://dx.doi.org/10.1016/s0039-128x\(00\)00182-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0039-128x(00)00182-3).
- [266] Rådestad I, Nordin C, Steineck G, Sjögren B. A comparison of women's memories of care during pregnancy, labour and delivery after stillbirth or live birth. *Midwifery* 1998;14(2):111–7. [http://dx.doi.org/10.1016/s0266-6138\(98\)90008-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0266-6138(98)90008-0).
- [267] FIGO Working Group on Prevention of Unsafe Abortion and its Consequences, International Federation of Gynecology and Obstetrics. The combination of mifepristone and misoprostol for the termination of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;115(1):1–4. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.07.013>.
- [268] Bracken H, Ngoc NTN, Ha DQ, Paredes NR, Quyet VB, Linh NTH, et al. Mifepristone pretreatment followed by misoprostol 200 µg buccal for the medical management of intrauterine fetal death at 14–28 weeks: a randomized, placebo-controlled, double blind trial. *Contraception* 2020;102(1):7–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2020.02.007>.
- [269] Chaudhuri P, Datta S. Mifepristone and misoprostol compared with misoprostol alone for induction of labor in intrauterine fetal death: a randomized trial. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(12):1884–90. <http://dx.doi.org/10.1111/jog.12815>.
- [270] Väyrynen W, Heikinheimo O, Nuutila M. Misoprostol-only versus mifepristone plus misoprostol in induction of labor following intrauterine fetal death. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(6):701–5. <http://dx.doi.org/10.1080/00016340701379853>.
- [271] Stibbe KJM, de Weerd S. Induction of delivery by mifepristone and misoprostol in termination of pregnancy and intrauterine fetal death: 2nd and 3rd trimester induction of labour. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(3):795–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-012-2289-3>.
- [272] Fairley TE, Mackenzie M, Owen P, Mackenzie F. Management of late intrauterine death using a combination of mifepristone and misoprostol – experience of two regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118(1):28–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2004.04.001>.
- [273] Sharma D, Singhal SR, Poonam, Paul A, Kunika. Comparison of mifepristone combination with misoprostol and misoprostol alone in the management of intrauterine death: condensation–misoprostol and mifepristone combination is more effective than misoprostol alone in the management of intrauterine death. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2011;50(3):322–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2011.07.007>.
- [274] Hapangama D, Neilson JP. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2009(3):CD002865. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002865.pub2>.
- [275] Webster D, Penney GC, Templeton A. A comparison of 600 and 200 mg mifepristone prior to second trimester abortion with the prostaglandin misoprostol. *BJOG* 1996;103(7):706–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1996.tb09842.x>.
- [276] Wildschut H, Both MI, Medema S, Thomee E, Wildhagen MF, Kapp N. Medical methods for mid-trimester termination of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011(1):CD005216. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005216.pub2>.
- [277] Silesh M, Lemma T. Maternal satisfaction with intrapartum care and associated factors among postpartum women at public hospitals of North Shoa Zone Ethiopia. *PLoS One* 2021;16(12):e0260710. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0260710>.
- [278] Tang OS, Schweer H, Seyberth HW, Lee SWH, Ho PC. Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Hum Reprod* 2002;17(2):332–6. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/17.2.332>.
- [279] Nyende L, Towobola OA, Mabina MH. Comparison of vaginal and oral misoprostol, for the induction of labour in women with intra-uterine foetal death. *East Afr Med J* 2004;81(4):179–82. <http://dx.doi.org/10.4314/eamj.v81i4.9151>.
- [280] Chittacharoen A, Herabutya Y, Punyavachira P. A randomized trial of oral and vaginal misoprostol to manage delivery in cases of fetal death. *Obstet Gynecol* 2003;101(1):70–3. [http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)02506-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(02)02506-1).
- [281] Fadalla FA, Mirghani OA, Adam I. Oral misoprostol vs. vaginal misoprostol for termination of pregnancy with intrauterine fetal demise in the second-trimester. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;86(1):52–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2003.12.006>.
- [282] Dickinson JE, Evans SF. A comparison of oral misoprostol with vaginal misoprostol administration in second-trimester pregnancy termination for fetal abnormality. *Obstet Gynecol* 2003;101(6):1294–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(03\)00357-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(03)00357-0).
- [283] Niromanesh S, Hashemi-Fesharaki M, Mosavi-Jarrahi A. Second trimester abortion using intravaginal misoprostol. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;89(3):276–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.02.018>.
- [284] Pongsatha S, Tongsong T. Intravaginal misoprostol for pregnancy termination. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87(2):176–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2004.07.022>.
- [285] Morris JL, Winikoff B, Dabash R, Weeks A, Faundes A, Gemzell-Danielsson K, et al. FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *Int J Gynecol Obstet* 2017;138(3):363–6. <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12181>.
- [286] WHO Clinical practice handbook for safe abortion [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [cited 2023 Jul 19]. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190095/>.
- [287] Ramsey PS, Savage K, Lincoln T, Owen J. Vaginal misoprostol versus concentrated oxytocin and vaginal PGE2 for second-trimester labor induction. *Obstet Gynecol* 2004;104(1):138–45. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000128947.31887.94>.
- [288] Rossi RM, Hall ES, DeFranco EA. Mode of delivery in antepartum stillbirths. *Am J Obstet Gynecol* 2019;1(2):156–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.03.008> [e2].
- [289] Cayrac M, Faillie JL, Flandrin A, Boulou P. Second- and third-trimester management of medical termination of pregnancy and fetal death in utero after prior caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157(2):145–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.03.013>.
- [290] Aslan H, Unlu E, Agar M, Ceylan Y. Uterine rupture associated with misoprostol labor induction in women with previous cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;113(1):45–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115\(03\)00363-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0301-2115(03)00363-4).
- [291] Daskalakis GJ, Mesogitis SA, Papantoniou NE, Mouloupoulos GG, Papapanagioutou AA, Antsaklis AJ. Misoprostol for second trimester pregnancy termination in women with prior caesarean section. *BJOG* 2005;112(1):97–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00285.x>.
- [292] Clouqueur E, Coulon C, Vaast P, Chauvet A, Druelle P, Subtil D, et al. Utilisation du misoprostol pour l'induction du travail en cas de MIU ou d'IMG au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse : efficacité, posologie, voie d'administration, effets secondaires, utilisation en cas d'utérus cicatriciel Use of misoprostol for induction of labor in case of fetal death or termination of pregnancy during second or third trimester of pregnancy: efficiency, dosage, route of administration, side effects, use in case of uterine scar. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014;43(2):146–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.11.008>.
- [293] Beucher G, Dolley P, Stewart Z, Carles G, Grossetti E, Dreyfus M. Mort fœtale in utero au-delà de 14 SA : induction du travail et obtention de la vacuité utérine Fetal death beyond 14 weeks of gestation: induction of labor and obtaining of uterine vacuity. *Gynecol Obstet Fertil* 2015;43(1):56–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gyobfe.2014.11.008>.
- [294] ANSM. Recommandation temporaire d'utilisation. Protocole de suivi des patientes traitées par le misoprostol dans l'interruption médicale de grossesse et la mort fœtale in utero au-delà de 14 SA [Internet]; 2018 [Available from: <https://ansm.sante.fr/uploads/2019/02/04/7690962fa09aeb19f0751480f91be90.pdf>].
- [295] Lurie S, Bliksstein I, Feinstein M, Matzkel A, Ezri T, Soroker D. Influence of epidural anaesthesia on the course of labour in patients with antepartum fetal death. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31(3):227–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1479-828x.1991.tb02787.x>.
- [296] DiMiceli-Zsigmond M, Williams AK, Richardson MG. Expecting the unexpected: perspectives on stillbirth and late termination of pregnancy for fetal anomalies. *Anesth Analg* 2015;121(2):457–64. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000785>.
- [297] Jackson E, Kapp N. Pain management for medical and surgical termination of pregnancy between 13 and 24 weeks of gestation: a systematic review. *BJOG* 2020;127(11):1348–57. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16212>.
- [298] Smith RL, Siddiqui N, Henderson T, Teresi J, Downey K, Carvalho JCA. Analgesia for medically induced second trimester termination of pregnancy: a randomized trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(2):147–53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogc.2015.12.015>.
- [299] Leone Roberti Maggiore U, Silanos R, Carlevaro S, Gratarola A, Venturini PL, Ferrero S, et al. Programmed intermittent epidural bolus versus continuous epidural infusion for pain relief during termination of pregnancy: a prospective, double-blind, randomized trial. *Int J Obstet Anesth* 2016;25:37–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijoa.2015.08.014.E>.
- [300] Nanji JA, Carvalho B. Pain management during labor and vaginal birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;67:100–12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.002>.
- [301] Karol D, Weiniger CF. Update on non-neuraxial labor analgesia. *Curr Anesthesiol Rep* 2021;11(3):348–54. <http://dx.doi.org/10.1007/s40140-021-00463-4>.
- [302] Société française d'anesthésie et de réanimation. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:720–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2007.05.010>.
- [303] Ducloy-Bouthors AS, Tourres J, Malinovsky JM. Organisation de l'anesthésie-réanimation obstétricale. *Anesth Reanim* 2016;2(3):206–12.
- [304] Gadel Rab MT, Mohammed ABF, Zahran KA, Hassan MM, Eldeen ARM, Ebrahim EM, et al. Transcervical Foley's catheter versus Cook balloon for cervical ripening in stillbirth with a scarred uterus: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28(10):1181–5. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2014.947576>.

- [305] South Australian Perinatal Practice Guidelines. Medical management of late intrauterine fetal death [Internet]; 2011 [Available from: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/144b7c804fd10a6d9406959c192820f8/Medical+management+of+late+IUFDP_PPG_v7.0_25.10.18.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=ROOTWORKSPACE-144b7c804fd10a6d9406959c192820f8-ocQR9sd (consulté le 24/06/2024)].
- [306] Carroll K, Noble-Carr D, Sweeney L, Waldby C. The “lactation after infant death (AID) framework”: a guide for online health information provision about lactation after stillbirth and infant death. *J Hum Lact* 2020;36(3):480–91. <http://dx.doi.org/10.1177/0890334420926946>.
- [307] Sénat MV, Sentilhes L, Battut A, Benhamou D, Bydlowski S, Chantry A, et al. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;202:1–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.032>.
- [308] Yang Y, Boucoiran I, Tulloch KJ, Poliquin V. Is cabergoline safe and effective for postpartum lactation inhibition? A systematic review. *Int J Womens Health* 2020;12:159–70. <http://dx.doi.org/10.2147/IJWH.S232693>.
- [309] ANSM. Résumé des caractéristiques du produit – Cabergoline [Internet]. [Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0260666.htm>].
- [310] Bailey HD, Adane AA, White SW, Farrant BM, Shepherd CCJ. Severe maternal morbidity following stillbirth in Western Australia 2000–2015: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet* 2023;308(4):1175–87. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-022-06782-z>.
- [311] Nuzum D, Meaney S, O'Donoghue K. The impact of stillbirth on bereaved parents: a qualitative study. *PLoS One* 2018;13(1):e0191635. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0191635>.
- [312] Robinson M, Baker I, Nackerud L. The relationship of attachment theory and perinatal loss. *Death Stud* 1999;23(3):257–70. <http://dx.doi.org/10.1080/074811899201073>.
- [313] Lisy K, Peters MDJ, Riitano D, Jordan Z, Aromataris E. Provision of meaningful care at diagnosis, birth, and after stillbirth: a qualitative synthesis of parents' experiences. *Birth* 2016;43(1):6–19. <http://dx.doi.org/10.1111/birt.12217>.
- [314] Haute Autorité de santé. Annoncer une mauvaise nouvelle. [Internet]. HAS; 2008 [Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-10/mauvaisenouvelle_vf.pdf (consulté le 25/06/2024)].
- [315] Gueneuc A, Dagher C, Rameh G, Haddad G, Hivernaud D, Mousty E, et al. Announcing fetal pathology: challenges encountered by physicians and potential role of simulation in training for breaking bad news. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50(4):102044. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.102044>.
- [316] Baile WF. Giving bad news. *Oncologist* 2015;20(8):852–3. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0250>.
- [317] Lamon L, De Hert M, Detraux J, Hompes T. Depression and post-traumatic stress disorder after perinatal loss in fathers: a systematic review. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2022;65(1):e72. <http://dx.doi.org/10.1192/j.eurpsy.2022.2326>.
- [318] McCreight BS. A grief ignored: narratives of pregnancy loss from a male perspective. *Social Health Illn* 2004;26(3):326–50. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-9566.2004.00393.x>.
- [319] Rogers CR. The necessary and sufficient conditions of therapeutic personality change. *J Consult Psychol* 1957;21(2):95–103. <http://dx.doi.org/10.1037/h0045357>.
- [320] Säflund K, Sjögren B, Wredling R. The role of caregivers after a stillbirth: views and experiences of parents. *Birth Berkeley Calif* 2004;31(2):132–7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0730-7659.2004.00291.x>.
- [321] Ruzsniowski M. Face à la maladie grave : patients, familles, soignants. Paris: Dunod; 2014.
- [322] Buber M. Guilt and guilt feelings. *Psychiatry* 1957;20(2):114–29. <http://dx.doi.org/10.1080/00332747.1957.11023082>.
- [323] Fallowfield L, Jenkins V. Communicating sad, bad, and difficult news in medicine. *Lancet Lond Engl* 2004;363(9405):312–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15392-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15392-5).
- [324] Thomas C, Kurian C, Houtmann S, Palmisiano N. Efficacy of half-day workshops for internal medicine interns in educating breaking-bad-news discussions. *Palliat Med Rep* 2021;2(1):132–5. <http://dx.doi.org/10.1089/pmr.2020.0097>.
- [325] Vincent A, Urben T, Becker C, Beck K, Daetwyler C, Wilde M, et al. Breaking bad news: a randomized controlled trial to test a novel interactive course for medical students using blended learning. *Patient Educ Couns* 2022;105(1):105–13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2021.05.002>.
- [326] McNamara K, Smith A, Shine B, Cregan M, Prihodova L, O'Shaughnessy A, et al. Addressing obstetricians' awareness of compassion, communication, and self-care when caring for families experiencing stillbirth: evaluation of a novel educational workshop using applied drama techniques. *PLoS One* 2022;17(11):e0277495. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0277495>.
- [327] Luttenberger K, Graessel E, Simon C, Donath C. From board to bedside – training the communication competences of medical students with role plays. *BMC Med Educ* 2014;14:135. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6920-14-135>.
- [328] Bearman M, Palermo C, Allen LM, Williams B. Learning empathy through simulation: a systematic literature review. *Simul Healthc* 2015;10(5):308–19. <http://dx.doi.org/10.1097/SIH.0000000000000113>.
- [329] Park I, Gupta A, Mandani K, Haubner L, Peckler B. Breaking bad news education for emergency medicine residents: a novel training module using simulation with the SPIKES protocol. *J Emerg Trauma Shock* 2010;3(4):385–8. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-2700.70760>.
- [330] Karkowsky CE, Landsberger EJ, Bernstein PS, Dayal A, Goffman D, Madden RC, et al. Breaking bad news in obstetrics: a randomized trial of simulation followed by debriefing or lecture. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(22):3717–23. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2016.1141888>.
- [331] Portes M, Mousty E, Grosjean F, Lamouroux A, Faure JM, Fuchs F, et al. Formation par simulation à l'annonce d'une malformation fœtale découverte en échographie de dépistage : résultats d'une étude pilote Training simulation during the announcement of fetal malformation discovered on screening ultrasound: results of a pilot study. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2021;49(2):122–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gofs.2020.09.004>.
- [332] Nuzum D, Meaney S, O'Donoghue K. The impact of stillbirth on consultant obstetrician gynaecologists: a qualitative study. *BJOG* 2014;121(8):1020–8. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12695>.
- [333] McNamara K, Meaney S, O'Donoghue K. Intrapartum fetal death and doctors: a qualitative exploration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(7):890–8. <http://dx.doi.org/10.1111/aogs.13354>.
- [334] Committee on Genetics. ACOG Committee Opinion No. 383: evaluation of stillbirths and neonatal deaths. *Obstet Gynecol* 2007;110(4):963–5. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000263934.51252.e0>.
- [335] Gold KJ, Dalton VK, Schwenk TL. Hospital care for parents after perinatal death. *Obstet Gynecol* 2007;109(5):1156–65. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000259317.55726.df>.
- [336] Geerincx-Vercammen CR, Duijvestijn MJM. [Coping with grief following perinatal death: a multifaceted and natural process]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148(25):1231–4.
- [337] Haines HM, Rubertsson C, Pallant JF, Hildingsson I. The influence of women's fear, attitudes and beliefs of childbirth on mode and experience of birth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:55. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-12-55>.
- [338] Meaney S, Everard CM, Gallagher S, O'Donoghue K. Parents' concerns about future pregnancy after stillbirth: a qualitative study. *Health Expect* 2017;20(4):555–62. <http://dx.doi.org/10.1111/hex.12480>.
- [339] Bourne S, Lewis E. Pregnancy after stillbirth or neonatal death. *Psychological risks and management. Lancet* 1984;2(8393):31–3. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(84\)92011-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(84)92011-7).
- [340] Hughes PM, Turton P, Evans CD. Stillbirth as risk factor for depression and anxiety in the subsequent pregnancy: cohort study. *BMJ* 1999;318(7200):1721–4. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7200.1721>.
- [341] Gravensteen IK, Jacobsen EM, Sandset PM, Helgadottir LB, Rådestad I, Sandvik L, et al. Anxiety, depression and relationship satisfaction in the pregnancy following stillbirth and after the birth of a live-born baby: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18(1). <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-018-1666-8> [41.33].
- [342] Turton P, Badenhorst W, Hughes P, Ward J, Riches S, White S. Psychological impact of stillbirth on fathers in the subsequent pregnancy and puerperium. *Br J Psychiatry* 2006;188:165–72. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.188.2.165>.
- [343] Campbell-Jackson L, Bezance J, Horsch A. “A renewed sense of purpose”: mothers' and fathers' experience of having a child following a recent stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:423. <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-014-0423-x>.
- [344] Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage – an aspirin a day? *Hum Reprod* 2000;15(10):2220–3. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/15.10.2220>.
- [345] Wojcieszek AM, Shepherd E, Middleton P, Lassi ZS, Wilson T, Murphy MM, et al. Care prior to and during subsequent pregnancies following stillbirth for improving outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12(12):CD012203. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012203.pub2>.
- [346] Askie LM, Duley L, Henderson-Smith DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369(9575):1791–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60712-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60712-0).
- [347] van Vliet EOG, Askie LA, Mol BWJ, Oudijk MA. Antiplatelet agents and the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2017;129(2):327–36. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000001848>.
- [348] Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(10):CD004659. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004659.pub3>.
- [349] Uzan S, Beaulieu M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet* 1991;337(8755):1427–31. [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)93124-r](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(91)93124-r).
- [350] Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106(2):401–7. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-02-0626> [Epub 2005 Apr 5].
- [351] Sirico A, Saccone G, Maruotti GM, Grandone E, Sarno L, Bergheffa V, et al. Low molecular weight heparin use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32(11):1893–900. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1419179> [Epub 2018 Jan 5. PMID: 29251025].
- [352] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria

- for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4(2):295–306. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>.
- [353] Haute Autorité de santé. Syndrome des anti-phospholipides de l'adulte et de l'enfant Guide Maladie Chronique. [Internet]. HAS; 2022 [Accessible sur : 7 octobre, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375791/fr/syndrome-des-anti-phospholipides-de-l-adulte-et-de-l-enfant].
- [354] Hamulyák EN, Scheres LJ, Goddijn M, Middeldorp S. Antithrombotic therapy to prevent recurrent pregnancy loss in antiphospholipid syndrome – What is the evidence? *J Thromb Haemost* 2021;19(5):1174–85. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.15290>.
- [355] Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, Gerosa M, Andreoli L, Maina A, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicentre retrospective study. *Thromb Haemost* 2014;112(4):727–35. <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-03-0191>.
- [356] Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, EUROAPS Study Group. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus* 2012;21(7):766–8. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203312440058>.
- [357] Lynch A, Marlar R, Murphy J, Davila G, Santos M, Rutledge J, et al. Anti-phospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med* 1994;120(6):470–5. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-120-6-199403150-00004>.
- [358] Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS. Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(10):909–13. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1993.tb15105.x>.
- [359] Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2012;120(6):1514–21. <http://dx.doi.org/10.1097/01.AOG.0000423816.39542.0f>.
- [360] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019;78(10):1296–304. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215213>.
- [361] WHO. Report of a WHO technical consultation on birth spacing [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2007 [Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/handle/10665/69855> (consulté le 24/06/2024)].
- [362] Regan AK, Gissler M, Magnus MC, Häberg SE, Ball S, Malacova E, et al. Association between interpregnancy interval and adverse birth outcomes in women with a previous stillbirth: an international cohort study. *Lancet* 2019;393(10180):1527–35. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32266-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32266-9).
- [363] Middleton P, Shepherd E, Morris J, Crowther CA, Gomersall JC. Induction of labour at or beyond 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7(7):CD004945. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004945.pub5>.
- [364] Sengupta S, Carrion V, Shelton J, Wynn RJ, Ryan RM, Singhal K, et al. Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth. *JAMA Pediatr* 2013;167(11):1053–9. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2581>.
- [365] Mackie F, Rigby A, Morris R, Kilby M. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019;126(5):569–78. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.15530>.
- [366] Ong S, Zamora J, Khan K, Kilby M. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. *BJOG* 2006;113(9):992–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01027.x>.
- [367] Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;118(4):928–40. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822f129d>.
- [368] Gulati N, Mackie F, Cox P, Marton T, Heazell A, Morris R, et al. Cause of intrauterine and neonatal death in twin pregnancies (CoDiT): development of a novel classification system. *BJOG* 2020;127(12):1507–15. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.16291>.
- [369] Tsakiridis I, Giouleka S, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Management of twin pregnancies: a comparative review of national and international guidelines. *Obstet Gynecol Surv* 2020;75(7):419–30. <http://dx.doi.org/10.1097/OGX.0000000000000803>.
- [370] Cleary-Goldman J, D'Alton M. Management of single fetal demise in a multiple gestation. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59(4):285–98. <http://dx.doi.org/10.1097/01.ogx.0000120165.52159.04>.
- [371] Santema JG, Swaak AM, Wallenburg HC. Expectant management of twin pregnancy with single fetal death. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(1):26–30. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb09021.x>.
- [372] Blickstein I, Perlman S. Single fetal death in twin gestations. *J Perinat Med* 2013;41(1):65–9. <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2012-0019>.
- [373] Fusi L, Gordon H. Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(6):511–6. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.1990.tb02521.x>.
- [374] Deveer R, Engin-Ustun Y, Mert I, Sarikaya E, Bozkurt S, Deveer M, et al. Twin pregnancies with single fetal death: analysis of 38 cases. *Fetal Pediatr Pathol* 2013;31(1):71–5. <http://dx.doi.org/10.3109/15513815.2012.671446>.
- [375] D'Alton ME, Newton ER, Cetrulo CL. Intrauterine fetal demise in multiple gestation. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1984;33(1):43–9. <http://dx.doi.org/10.1017/s0001566000007480>.
- [376] Kilby MD, Govind A, O'Brien PM. Outcome of twin pregnancies complicated by a single intrauterine death: a comparison with viable twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1994;84(1):107–9.
- [377] D'Antonio F, Thilaganathan B, Dias T, Khalil A, Southwest Thames Obstetric Research Collaborative (STORK). Influence of chorionicity and gestational age at single fetal loss on risk of preterm birth in twin pregnancy: analysis of STORK multiple pregnancy cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(6):723–7. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.17426>.
- [378] Okamura K, Muotsuki J, Tanigawara S, Uehara S, Yajima A. Funipuncture for evaluation of hematologic and coagulation indices in the surviving twin following co-twin's death. *Obstet Gynecol* 1994;83(6):975–8. <http://dx.doi.org/10.1097/00006250-199406000-00016>.
- [379] Nicolini U, Pisoni MP, Cela E, Roberts A. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(3 Pt 1):800–3. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(98\)70086-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(98)70086-9).
- [380] Senat MV, Loizeau S, Couderc S, Bernard JP, Ville Y. The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(5):1320–4. [http://dx.doi.org/10.1067/s0002-9378\(03\)00644-6](http://dx.doi.org/10.1067/s0002-9378(03)00644-6).
- [381] Quarello E, Stirnemann J, Nassar M, Nasr B, Bernard JP, Leleu-Huard F, et al. Outcome of anaemic monochorionic single survivors following early intrauterine rescue transfusion in cases of feto-fetal transfusion syndrome. *BJOG* 2008;115(5):595–601. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2007.01659.x>.
- [382] Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, Ville Y. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome: a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(4):360–3. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0705.2002.00815.x>.
- [383] Tanawattanacharoen S, Taylor MJO, Letsky EA, Cox PM, Cowan FM, Fisk NM. Intrauterine rescue transfusion in monochorionic multiple pregnancies with recent single intrauterine death. *Prenat Diagn* 2001;21(4):274–8. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.49>.
- [384] van Klink JMM, van Steenis A, Steggerda SJ, Genova L, Sueters M, Oepkes D, et al. Single fetal demise in monochorionic pregnancies: incidence and patterns of cerebral injury. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45(3):294–300. <http://dx.doi.org/10.1002/uog.14722>.
- [385] Segev M, Djurabayev B, Hadi E, Yinon Y, Rabinowicz S, Hoffmann C, et al. Third trimester structural and diffusion brain imaging after single intrauterine fetal death in monochorionic twins: MRI-Based Cohort Study. *Am J Neuroradiol* 2022;43(4):620–6. <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A4745>.
- [386] Conte G, Righini A, Griffiths PD, Rustico M, Lanna M, Mackie FL, et al. Brain-injured survivors of monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death: MR findings in a multicenter study. *Radiology* 2018;288(2):582–90. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2018171267>.
- [387] Griffiths PD, Sharrack S, Chan KL, Bamfo J, Williams F, Kilby MD. Fetal brain injury in survivors of twin pregnancies complicated by demise of one twin as assessed by in utero MR imaging. *Prenat Diagn* 2015;35(6):583–91. <http://dx.doi.org/10.1002/pd.4577>.
- [388] Griffiths PD, Bradburn M, Campbell MJ, Cooper CL, Graham R, Jarvis D, et al. Use of MRI in the diagnosis of fetal brain abnormalities in utero (MERIDIAN): a multicentre, prospective cohort study. *Lancet* 2017;389(10068):538–46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31723-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31723-8).
- [389] RCOG. Management of monochorionic twin pregnancy. Green-top Guideline No. 51. *BJOG* 2017;124(1):e1–45. <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.14188>.
- [390] RANZCOG. Management of monochorionic twin pregnancy. [Internet]. RANZCOG. [Available from: <https://ranzocg.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Management-of-Monochorionic-Twin-Pregnancy.pdf>].